

SÉRIE A, N° 321
N° D'ORDRE : 345

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Jean DRUEY

1^{re} THÈSE. — Synthèse de nouvelles bases à fonction éther-oxyde phénolique en rapport avec leur activité sur le système nerveux sympathique.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 3 AVRIL 1936, devant la Commission d'examen

Président : M. GABRIEL BERTRAND.

Examineurs : { M. EUGÈNE BLOCH.
M^{me} RAMART-LUCAS.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

SÉRIE A, n° 321

N° D'ORDRE : 345

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Jean DRUEY

1^{re} THÈSE. — Synthèse de nouvelles bases à fonction éther-oxyde phénolique en rapport avec leur activité sur le système nerveux sympathique.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1936, devant la Commission d'examen

Président : M. GABRIEL BERTRAND.

Examineurs : $\left\{ \begin{array}{l} \text{M. EUGÈNE BLOCH.} \\ \text{M^{me} RAMART-LUCAS.} \end{array} \right.$

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Professeurs honoraires

H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
EMILE PICARD.
Rémy PERRIER.

LÉON BRILLOUIN.
GOURSAT.
WALLERANT.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.

AUGER.
BLAISE.
DANGEARD.
JANET.
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.

PROFESSEURS

G. BERTRAND . . . T Chimie biologique.
M. CAULLERY . . . T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN . . . T Chimie générale.
Emile BOREL . . . T Calcul des probabilités et Physique mathém.
Jean PERRIN . . . T Chimie physique.
H. ABRAHAM . . . T Physique.
E. CARTAN . . . T Géométrie supérieure.
M. MOLLIARD . . . T Physiologie végétale.
L. LAPICQUE . . . T Physiologie générale.
A. COTTON . . . T Recherches Physiques.
J. DRACH . . . T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
Charles FABRY . . T Enseignement de Physique.
Charles PÉREZ . . T Zoologie.
Léon BERTRAND . T Géologie structurale et géologie appliquée.
P. PORTIER . . . T Physiologie comparée.
E. RABAUD . . . T Biologie expérimentale.
M. GUICHARD . . . Chimie minérale.
Paul MONTEL . . . T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.
P. WINTREBERT . T Anatomie et histologie comparées.
L. BLARINGHEM . T Botanique.
O. DUBOSCQ . . . T Biologie maritime.
G. JULIA T Application de l'analyse à la Géométrie.
C. MAUGUIN . . . T Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY . T Pétrographie.
H. BÉNARD . . . T Mécanique expérimentale des fluides.
A. DENJOY . . . T Calcul différentiel et calcul intégral.
L. LUTAUD . . . T Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH . . T Physique théorique et physique céleste.
G. BRUHAT . . . Physique.
E. DARMOIS . . . Physique.
A. DEBIERNE . . . T Radioactivité.
A. DUFOUR . . . T Physique (P. C. B.).
L. DUNOYER . . . Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND T Botanique (P. C. B.)

M. JAVILLIER . . Chimie biologique.
L. JOLÉAUD . . . Paléontologie.
ROBERT-LÉVY . . Zoologie.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Henri VILLAT . . Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB T Géologie.
P. PASCAL T Chimie minérale.
M. FRÉCHET . . . T Calcul des Probabilités et Physique mathématique
E. ESCLANGON . . T Astronomie.
M^{me} RAMAT-LUCAS. T Chimie organique.
H. BÉGHIN T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER . . . Physique (P. C. B.).
De BROGLIE . . . T Théories physiques.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
P. JOB Chimie générale.
LABROUSTE . . . Physique du Globe.
PRENANT Zoologie.
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
BOHN Zoologie (P. C. B.).
COMBES Botanique.
GARNIER T Calcul différentiel.
PÉRÈS Mécanique des fluides.
HACKSPILL . . . Chimie (P. C. B.).
LAUGIER Physiologie générale.
TOUSSAINT . . . Technique Aéronautique.
M. CURIE Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD T Hautes températures.
CHAZY T Mécanique rationnelle.
GAULT Chimie (P. C. B.).
CROZE Physique.
DUPONT T Théories chimiques.
LANQUINE Géologie.
VALIRON Mathématiques.
BARRABÉ Géologie structurale et géologie appliquée.
MILLOT Zoologie (P. C. B.).
F. PERRIN Théories physiques.
VAYON Chimie organique.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.



A M. GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut
Professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences

A M. ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur

A MES CHERS PARENTS

Ce travail de doctorat a été effectué sous la haute direction de M. Ernest FOURNEAU dans son laboratoire de chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur à Paris. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir accueilli dans son laboratoire et nous avoir aidé de ses judicieux conseils et de sa grande expérience pendant nos recherches.

Nous assurons de notre sincère reconnaissance M. et Mme Jacques TREFOUEL qui nous ont apporté une aide précieuse et nous ont toujours entouré de leur bienveillance amicale.

Nous remercions vivement aussi M. Daniel BOVET qui a effectué les expériences physiologiques et qui a bien voulu collaborer avec nous à la rédaction de la partie pharmacologique.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

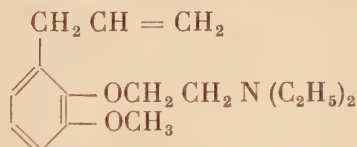
https://archive.org/details/IA41552211_0057

Synthèse de nouvelles bases à fonction éther-oxyde phénolique

en rapport avec leur activité sur le système nerveux sympathique

INTRODUCTION

Les produits de synthèse ayant une action sur le système nerveux sympathique ont fait l'objet de nombreux travaux. A côté des sympathicomimétiques du groupe des phényléthylamines (adrénaline, éphédrine, etc.) les sympathicolytiques ont aussi intéressé les chimistes, depuis une quinzaine d'années, et leurs recherches ont abouti à des corps tels que le gravitol :



Tout récemment, on a découvert dans les aminométhylbenzodioxans une série présentant un grand intérêt pour l'étude du sympathique [1, 2].

On trouvera, dans la thèse de P. Maderni [3], un aperçu bibliographique et pharmacologique de la question.

Tous les sympathicolytiques de synthèse sont des dérivés d'éthers phénoliques aminés, soit à chaîne ouverte, soit à cycle fermé (type couramane, benzodioxan).

Ce domaine de la chimie thérapeutique, loin d'être épuisé, laisse encore de nombreuses questions sans réponse, et nous nous sommes proposés d'y apporter notre contribution.

Tout d'abord, nous avons préparé des phénoxyéthylamines avec un oxhydryle libre sur le noyau, de la formule générale :

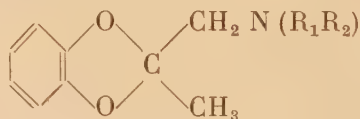


Les sympathicolytiques synthétiques étant des phénoxyalcoylamines simples alors que les corps les plus actifs de la série des sympathicomimétiques sont hydroxylés sur le noyau (tyramine, hordénine, adrénaline), il nous a semblé intéressant de rechercher si l'introduction d'un oxhydryle libre dans un corps de la série des sympathicolytiques aurait une influence sur l'effet physiologique.

De nombreuses phénoxyalcoylamines à fonction alcoxylée sont connues ; par contre on ne trouve dans la littérature que deux représentants de ces corps ayant un oxhydryle libre. Notons que les auteurs n'ont pas donné de constantes physiques ni décrit les propriétés physiologiques.

Nous avons ensuite préparé plusieurs bases à fonction éther-oxyde phénolique avec un halogène sur le noyau aromatique. Comme on rencontre l'iode dans des produits naturels (diiodotyrosine, thyroxine), nous avons choisi cet élément. Nous nous sommes restreints aux dérivés du pyrocatechol. Nous avons été du reste surpris en constatant que, malgré le nombre considérable de travaux suscités par le pyrocatechol, on ne connaissait pas ses dérivés monoiodés.

Enfin, nous décrirons quelques amines de la formule :



qui sont donc isomères aux benzodioxans.

CHAPITRE PREMIER

Synthèse et étude pharmacologique d'oxyphénoxyéthylamines.

1^o Généralités.

Les o-, m- et p-oxy-phénoxyéthylamines peuvent être préparées par action des β -chloroéthylamines, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)$, sur le diphenol correspondant. Dans quelques cas nous avons employé cette réaction. L'obtention du dérivé diéthylaminé, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, par exemple, ne présente aucune difficulté, le diéthylaminoéthanol, lequel donne facilement le corps cherché par action du chlorure de thionyle, étant un produit commercial. Mais si on veut faire varier la fonction aminée, il est préférable de préparer une certaine quantité de l'éther phénoxyhalogéné et de le faire agir sur l'ammoniaque et des amines variées.

Nous avons donc cherché à fixer une chaîne β -bromée sur un des oxhydyles du diphenol, l'halogène étant remplacé ensuite par une amine.

L'action du bromure d'éthylène sur les trois diphenols est très complexe et ne conduit généralement pas aux o-, m- et p-oxy- (β -brométhoxy)-benzènes. Dans le cas du pyrocatechol, on obtient uniquement l'éther éthylénique et dans le cas du résorcinol on isole des dérivés doublés ou disubstitués [4] ; dans le cas de l'hydroquinol, Vorländer [5] signale également des résultats négatifs, tandis que R. R. Renshaw et C. Y. Hopkins [4] ont obtenu le corps cherché avec un rendement de 15 %.

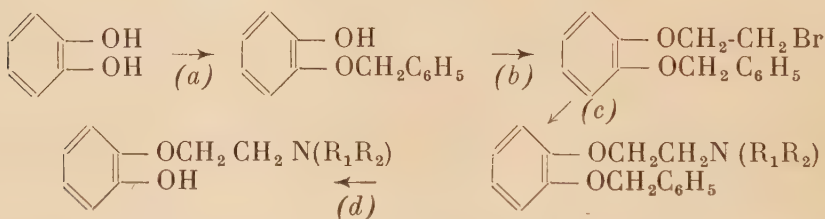
Il nous fallait donc préalablement bloquer un des deux oxhydyles par une fonction qui serait facilement coupée sans que la chaîne aminée fixée sur l'autre oxhydyle soit touchée.

La première idée qui vient à l'esprit est évidemment la monoacétylation ou -benzylation des trois diphénoles. La fonction éther-sel a cependant un désavantage : comme la réaction avec le bromure d'éthylène doit se faire en présence de potasse, la réaction de Claisen dans l'acétone en présence de carbonate de potasse donnant de mauvais rendements, elle est partiellement hydrolysée.

Le problème était donc de trouver un groupement fonctionnel éther-oxyde saponifiable dans des conditions relativement douces et avec de bons rendements. Nous avons porté notre choix sur le groupe benzylique qui nous a donné d'excellents résultats, surtout dans la série du pyrocatéchol.

L'idée n'est pas nouvelle, et nous donnerons plus bas un aperçu bibliographique de la question, mais elle n'avait pas été appliquée d'une façon systématique.

Les réactions effectuées sont donc les suivantes (exemple du pyrocatéchol) :



La suite des opérations est assez longue, mais d'une part les rendements ne sont pas mauvais, et d'autre part la préparation de toute une série de o-, m- et p-benzyloxy-phénoxyéthylamines nous a paru souhaitable, surtout du point de vue physiologique, puisqu'aucun de ces corps n'avait été décrit.

OPÉRATION (a).

Les éthers monobenzyliques des trois diphénoles ont été pour la première fois mentionnés par Schiff et Pellizzari [6]. Ils n'ont pu obtenir le dérivé du résorcinol, et l'O-mono-benzylpyrocatéchol a été simplement décrit comme étant un corps liquide. Ce sont E. Klarman et L. W. Gates [7] qui en ont donné deux méthodes de préparation, l'une en solution acétonique en présence de carbonate de potassium, l'autre en solution xylénique sans agent de condensation. Ils signalent

les propriétés antiseptiques intéressantes de ces benzyloxy-phénols.

N'ayant pu, par le procédé des auteurs américains, obtenir de bons résultats, nous avons fait agir, dans une atmosphère d'azote, le chlorure de benzyle sur le diphenol dissous dans l'alcool contenant un atome de sodium. Les rendements sont de 35 à 45 %. On obtient une quantité importante de diéther.

OPÉRATION (b).

Le groupe brométhyl est fixé sur l'oxhydryle libre par action du bromure d'éthylène, en solution alcoolique et en présence de potasse. Comme il peut se former le dérivé double (les deux atomes de brome réagissant avec le phénol), et que la potasse agit sur le bromure d'éthylène en formant du bromure de vinyle, il faut employer un excès de bromure et de potasse.

Partant de l'O-benzyl-O-(β -brométhyl)-pyrocatechol, nous avons essayé de préparer l' ω -bromo-guéthol (éther mono- β -bromoéthylque du pyrocatechol) par saponification de l'éther benzylique. Nous avons obtenu, par fermeture après la coupure, l'éther éthylénique du pyrocatechol, identifié à l'aide de son dérivé nitré (Partie pratique).

OPÉRATION (c).

Le brome de l'éther bromé n'est pas très stable. Il est facilement remplacé par des amines en opérant à 100-110°.

OPÉRATION (d).

On sait déjà depuis longtemps que les éthers benzyliques du phénol peuvent être saponifiés par des hydracides dans des conditions où la fonction méthoxy résiste à la coupure. Ainsi, en 1892, un brevet allemand [8] protège l'oxhydryle libre de l'eugénol en l'éthérifiant par le chlorure de benzyle, pour obtenir, par oxydation, l'éther benzylique de la vanilline. Le groupement benzyl est ensuite coupé par cinq parties d'acide chlorhydrique fumant, à froid, et on obtient aisément la vanilline. Quelques années plus tard [9], la « Chemische

Fabrik auf Aktien » fait la même opération en traitant, au bain-marie, par cinquante parties d'acide chlorhydrique concentré.

Les deux brevets se basent sur l'observation de Sintenis [10] qui dit que l'éther phénylbenzylique se décompose par chauffage avec HCl conc. à 100° en donnant du phénol et du chlorure de benzyle.

Dans la littérature récente, on rencontre plusieurs fois l'utilisation de ces propriétés particulières de l'éther benzylique. Sans avoir la prétention de faire une bibliographie complète, nous citons quelques exemples.

En 1931, R. L. Douglas et J. M. Gulland [11], dans leurs synthèses d'aporphines phénoliques, effectuent la coupure du groupe benzylique soit en chauffant pendant 30 minutes avec de l'acide chlorhydrique concentré à 50°, soit en chauffant à l'ébullition dans l'HCl conc. et l'acide acétique à parties égales. Baker et ses collaborateurs [12] obtiennent le nitropyrocatechol en chauffant son éther dibenzylique avec de l'acide chlorhydrique concentré dans l'acide acétique cristallisable (1 : 2) pendant une heure et demie. — Enfin, tout récemment, des chimistes indous [13] ont appliqué la méthode dans la série des flavones. Ils ne donnent aucune indication sur les conditions dans lesquelles ils ont opéré.

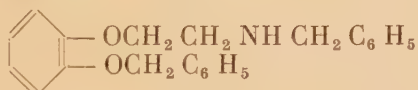
Remarquons que la coupure a aussi été effectuée par réduction catalytique [14]. On opère en suspension aqueuse à température normale, en présence de noir de palladium. On isole le phénol libre correspondant et du toluène.

On trouve la même instabilité relative du groupement benzyl lorsqu'il est fixé sur l'azote. L'I. G. [15] prépare l'adrénaline en condensant l' ω -chloro-3.4-dioxyacétophénone avec la benzylméthylamine ; par réduction catalytique de la fonction cétone le reste benzyl est coupé et on obtient l'adrénaline racémique.

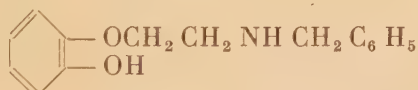
Nous avons trouvé que la saponification par l'acide chlorhydrique se faisait encore plus facilement que ne le laissaient prévoir les exemples cités. Dans le cas du pyrocatechol, il suffit de chauffer à l'ébullition pendant 20 à 30 minutes avec de l'alcool chlorhydrique 5 à 6 N. Le chlorhydrate de la base phénolique étant peu soluble dans l'alcool (celui de la base O-benzylée est toujours très soluble dans ce solvant), il se

précipite, sinon pendant la réaction, du moins par refroidissement. Les rendements sont presque quantitatifs. Dans le cas du résorcinol et de l'hydroquinol, la coupure se fait un peu moins facilement ; la concentration de l'alcool chlorhydrique doit être plus forte, ou il faut traiter par l'acide chlorhydrique *aqueux* environ 5 N. (1 vol. conc., 1 vol. eau). Au bout de quelques minutes d'ébullition la solution se trouble par séparation de chlorure de benzyle.

Tandis que la réduction catalytique détache toujours le groupement benzyl, qu'il soit fixé sur l'oxygène ou sur l'azote (*), l'alcool chlorhydrique et l'acide chlorhydrique ne saponifient que la fonction benzyloxy. Ainsi, l'o-benzyloxy-phénoxyéthylbenzylamine



donne, par chauffage avec de l'HCl alcoolique 6 N., l'o-oxy-phénoxyéthylbenzylamine



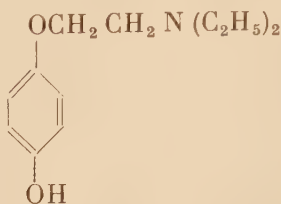
avec un rendement quantitatif.

En préparant les oxyphénoxyéthylamines par la voie de leurs éthers benzylques, nous n'avons généralement séparé que le chlorhydrate. Par contre, si nous choisissons la synthèse par condensation d'une β -chloroéthylamine avec un diphenol, nous avons, opérant sur de plus grandes quantités, isolé les bases libres. Ce sont ou des corps cristallisés ou des huiles très épaisses se décomposant en partie par distillation dans le vide. Les chlorhydrates sont tous très solubles dans l'eau. Lorsqu'on ajoute de la soude à leur solution aqueuse jusqu'à la neutralité, les amines libres se séparent ; un excès

(*) On trouve un exemple de la coupure simultanée de groupes benzylques fixés sur l'azote et sur l'oxygène, par réduction catalytique, dans la préparation de la 3.4-dioxynoréphédrine par l'I. G. [16], en partant de l' ω -dibenzylaminoacétyl-0-dibenzylpyrocatechol.

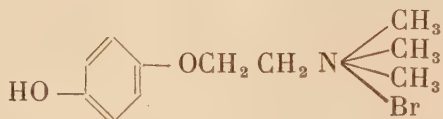
de soude les redissout, ce qui prouve leur constitution de base et de phénol à la fois.

L'O-mono-(β -diéthylaminoéthyl)-hydroquinol.



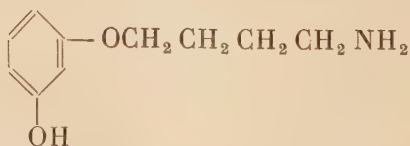
a déjà été préparé par l'I. G. [17] d'après la méthode de condensation directe. Elle est décrite comme étant une huile foncée se décomposant partiellement par distillation dans le vide. Elle ne leur a servi que de produit intermédiaire pour la synthèse du dérivé méthoxy correspondant. Ils ne décrivent pas ses propriétés physiologiques.

D'autre part, R. R. Renshaw et C. Y. Hopkins [4] ont décrit le bromométhylate de l'O-mono-(β -diméthylaminoéthyl)-hydroquinol



qui est, en d'autres termes, le sel bromhydrique de l'éther p-oxyphénylique de la choline. Ils étudient l'action physiologique de plusieurs de ces éthers phéniliques substitués sur le noyau et constatent que leur action sur la respiration et la pression sanguine est beaucoup plus faible que celle de l'éther non substitué.

Enfin, une autre base phénolique du type que nous décrivons a été mentionnée : l'O-mono-(δ -aminobutyl)-résorcinol



a été obtenu, entre autres corps, par W. C. Wilson et R. Adams par décomposition thermique du monochlorhydrate du bis-(δ -aminobutyl)-éther de la résorcine [18].

2^o Partie pratique (*).

A. — SÉRIE DU PYROCATÉCHOL.

O-monobenzylpyrocatechol.

On dissout 110 gr. de pyrocatechol dans 250 cmc. d'alcool, on chasse l'air du ballon par de l'azote, on ajoute une solution de 23 gr. de sodium dans 350 cmc. d'alcool et enfin 126,5 gr. de chlorure de benzyle. On chauffe à l'ébullition pendant deux heures en maintenant un faible courant d'azote. Après refroidissement, on acidifie légèrement, le chlorure de sodium est essoré et le liquide est abandonné à la glacière jusqu'au lendemain. Il se dépose 25 gr. d'éther dibenzyle que l'on essore. L'alcool est évaporé sur le bain-marie et le résidu repris par de l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée, puis l'éther est chassé. Par fractionnement du résidu, on obtient le pyrocatechol n'ayant pas réagi ($Eb_{.13} < 170^{\circ}$, 37 gr.) et 84 gr. de monoéther à l'état pur. Liquide faiblement jaune. Rendement = 42 % et, en tenant compte du pyrocatechol récupéré, 63 %.

Constantes physiques : $Eb_{.13}$ 173-174^o

$d_4^{22} = 1,154$; $n_D^{22} = 1,588$

R. M. trouvé 58,31 ; calc. 58,20.

Le résidu de la distillation est versé dans deux à trois fois la quantité d'alcool. On isole ainsi une seconde portion de diéther (25 à 30 gr.) que l'on ajoute à la première. Après deux recristallisations dans l'alcool méthylique et une dans l'éther de pétrole, l'éther dibenzyle du pyrocatechol se présente sous forme d'aiguilles blanches fondant à 62^o. Schiff et Pellizzari [6] indiquent 61^o Baker et collaborateurs [20] 63-64^o.

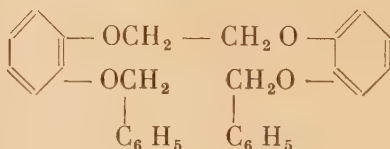
L'O-monobenzylpyrocatechol donne une coloration verte avec $FeCl_3$, devenant rouge-violette avec du carbonate de sodium. Elle est soluble dans les alcalis ; la solution se colore rapidement en brun-rouge foncé. Sel de sodium : longues et fines aiguilles, assez peu solubles dans l'eau, très peu dans la soude concentrée.

(*) Nous avons déjà publié une note sur une partie de ce travail [19].

O-benzyl-O-(β-brométhyl)-pyrocatéchol.

On chauffe à l'ébullition un mélange de 20 gr. d'*O*-mono-benzylpyrocatéchol (1 mol.) et de 56 gr. de bromure d'éthylène (3 mol.) avec 40 cmc. d'alcool, et on y verse, goutte à goutte, une solution de 16,5 gr. de potasse (2,5 mol., calc. à 85 %) dans 140 cmc. d'alcool (une heure), puis on chauffe encore jusqu'à ce que la liqueur soit neutre (une heure). On ajoute trois volumes d'eau, on extrait à l'éther, on lave l'éther avec de la soude diluée, puis avec de l'eau. On sèche la solution étherée, on chasse l'éther et on distille le résidu dans le vide. Eb. _{1,2} 186-187° ; 20,5 gr. (soit 67 % de rendement) d'un liquide faiblement jaune cristallisant rapidement. Recristallisé une fois dans l'alcool méthylique et une fois dans l'éther de pétrole, le dérivé bromé se présente sous forme de très belles aiguilles blanches, F. 45-46°.

Le résidu de la distillation est recristallisé dans l'alcool, puis dans la ligroïne et enfin dans l'alcool méthylique. C'est le corps doublé, l'éther bis-(*o*-benzyloxyphénylique) du glycol :



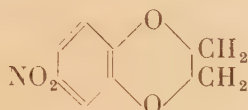
Fines aiguilles légèrement brunes. F. 88-89°.

Essai de préparation de l'*O*-mono-(β-brométhyl)-pyrocatéchol :

10 gr. du dérivé bromé précédant sont chauffés à l'ébullition avec 100 cmc. d'alcool chlorhydrique env. 5 N. pendant deux heures. On ajoute de l'eau et de la glace, on alcalinise soigneusement et on extrait à l'éther pour enlever le chlorure de benzyle. Dans la solution alcaline il ne reste plus de phénol (acidifier, extraire à l'éther etc.).

Les extraits étherés de la solution alcaline contiennent le chlorure de benzyle (Eb. ₂₃ 80-85°) et un corps liquide qui bout entre 105 et 110° sous 27 mm. (2 gr.). Pour l'éther éthylique du pyrocatéchol, Vorländer [21] et Moureu [22] indiquent un point d'ébullition de 110-111° sous 31 mm. et 99-100° sous

17 mm. La nitration nous a donné un dérivé nitré fondant à 121°, c'est-à-dire à la même température que le 4-nitrobenzodioxan décrit également par Vorländer et Moureu (l. c.).



Ortho-benzyloxyphénoxyéthylamines.

1. *o*-Benzyloxyphénoxyéthyl diméthylamine.



1083 F.

O-benzyl-O- (β-brométhyl)-pyrocatechol	6,2 gr. (1 mol.)
Diméthylamine, en sol. benz. à 22 %	14 cc. (3 mol.)

On chauffe le mélange, en tube scellé, pendant douze heures à environ 110°. Après refroidissement, on essore le bromhydrate de diméthylamine, on lave avec du benzène, et on extrait le filtrat benzénique avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On alcalinise et on extrait deux fois à l'éther. Par distillation dans le vide du résidu de la solution étherée, séchée sur du sulfate de sodium, on obtient 4.35 gr. de base. Eb._{0.4} 153-156°.

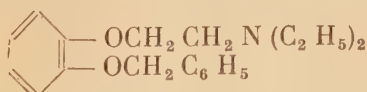
Rendement 80 %. Huile jaune clair.

Dosage (à la touche, papier tournesol) :

0,2009 gr. de base neutralisent	0,74 cmc. d'HCl N.
théorie	0,74 cmc.

Chlorhydrate : On dissout 1 gr. de base dans 4 cmc. d'alcool chlorhydrique N. absolu et précipite le chlorhydrate par de l'éther anhydre. Plaquettes blanches. F. 142-144°.

2. *o*-Benzyloxyphénoxyéthyl diéthylamine.



1082 F.

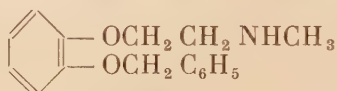
Dérivé bromé	7,5 gr.
Diéthylamine	5,4 gr.

Rendement en amine 6,2 gr. = 82 %. Eb._{0,65} 170-172°.

Dosage : 0,337 gr. neutralisent.... 1,13 cmc d'HCl N.
 — — — — — théorie.... 1,13 cmc.

Le chlorhydrate, très hygroscopique, cristallise si l'on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution étherée rigoureusement anhydre de l'amine. Longues plaquettes. Le point de fusion est peu net.

3. o-Benzyl oxyphénoxyéthylmonométhylamine.



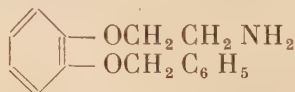
1085 F.

On traite le dérivé bromé par cinq molécules de monométhylamine en solution benzénique. Eb._{0,3-0,6} 150-160°. Rendement 56 %.

Le chlorhydrate cristallise dans l'acétone additionnée d'éther anhydre. F. 102-103°

Dosage (Volhard) : trouvé.... 12,25 % d'HCl,
 — calc..... 12,4 %.

4. o-Benzyl oxyphénoxyéthylamine.



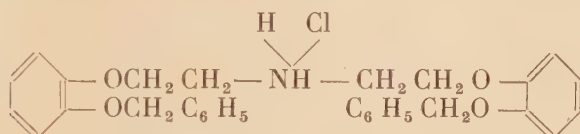
1175 F.

Le dérivé bromé est chauffé pendant six heures avec 7 molécules d'ammoniac en solution alcoolique à 110-120°. Après avoir chassé l'excès d'ammoniac et une partie de l'alcool dans le vide et séparé du bromure d'ammonium par filtration, on traite à la manière habituelle. On obtient la base avec un rendement de 30 %. Eb._{0,7} environ 150°.

Le chlorhydrate cristallise dans l'acétone additionnée d'éther anhydre. Paillettes, F. 133-134°.

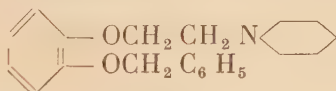
Dosage : trouvé..... 13,2 % d'HCl
— calc..... 13,05 %.

Lorsqu'on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué à la solution alcoolique concentrée pour isoler les bases dans les produits de la réaction, il se sépare un chlorhydrate peu soluble dans l'eau, cristallisant en aiguilles dans ce solvant et fondant entre 90 et 93°. Le dosage a donné 6,2 % d'HCl, alors qu'on calcule 7,2 % pour la molécule doublée :



Le point de fusion relativement bas est dû peut-être à ce que le produit contient une certaine quantité d'eau de cristallisation.

5. o-Benzyloxyphénoxyéthylpiperidine.



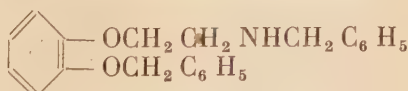
1149 F.

La base distille à 192-196° sous 0,7 mm. Rendement 78 %.

Dosage : 0,678 gr. neutralisent..... 2,15 cmc. d'HCl N.
— ——— théorie..... 2,18 cmc.

Le chlorhydrate cristallise assez difficilement ; on l'obtient d'abord à l'état huileux. A la glacière, il ne cristallise pas, même après un long séjour. mais, abandonné pendant quelques jours à l'étuve à 40°, il se prend en une masse solide qu'il est facile de faire cristalliser dans la méthylpropylcétone. F. 130-132°.

6. o-Benzyloxyphénoxyéthylbenzylamine.



1177 F.

On chauffe le dérivé bromé avec cinq molécules de benzylamine. Après refroidissement, on ajoute un excès d'acide chlorhydrique 2 N. qui détermine une prise en masse. On essore et on recristallise dans 20 parties d'eau en présence de noir végétal. Le chlorhydrate cristallise sous forme d'aiguilles soyeuses. F. 91-93°. Ce point de fusion ne varie pas après une recristallisation dans l'acétone additionnée d'éther.

Dosage : trouvé 9,4 % d'HCl, calc. pour le chlorhydrate cristallisant avec une molécule d'eau : 9,43 %.

Ortho-oxy-phénoxyéthylamines.

Les phénoxyéthylamines possédant un oxhydryle en ortho ne donnent pas, tout d'abord, de coloration avec le trichlorure de fer, mais la liqueur devient rapidement jaune puis brun-rouge foncé de sorte que l'on ne peut titrer les chlorhydrates, d'après Volhard, qu'en présence d'une quantité importante d'acide nitrique.

1. *o*-Oxyphénoxyéthyl diméthylamine.

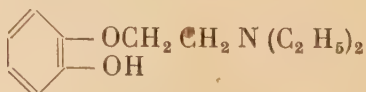


1084 F.

3 gr. d'amine O-benzylée correspondante (1083 F.) sont dissous dans 25 cmc. d'alcool chlorhydrique 5 N. On chauffe à l'ébullition pendant une heure. Par refroidissement, le chlorhydrate de la base phénolique se dépose. On l'essore et on le lave avec de l'alcool absolu froid. On obtient 1,9 gr. de chlorhydrate fondant à 215°; poudre presque blanche. Rendement 95 %.

Une recristallisation dans l'alcool absolu élève le point de fusion à 215,5-216,5°. Aiguilles.

2. *o*-Oxyphénoxyéthyl diéthylamine.



1087 F.

On opère comme dans le cas précédent. Le chlorhydrate de cette base phénolique étant facilement soluble dans l'alcool, il ne cristallise pas par refroidissement. On chasse l'alcool dans le vide, puis dans un dessiccateur sur de la potasse caustique, et on enlève le chlorure de benzyle par de l'éther anhydre. Le résidu insoluble dans l'éther cristallise dans l'acetone additionnée d'éther. F. 162-163°. Aiguilles.

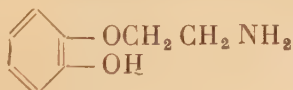
3. **o-Oxyphénoxyéthylmonométhylamine.**



1086 F.

Au bout d'un quart d'heure, le chlorhydrate commence à se séparer de la solution alcoolique bouillante. Recristallisé dans beaucoup d'alcool, il fond à 235-236°. Poudre microcristalline. Le rendement est presque quantitatif.

4. **o-Oxyphénoxyéthylamine.**

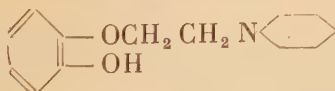


1176 F.

Le chlorhydrate est peu soluble dans l'alcool à chaud, très peu à froid, assez soluble dans l'eau froide. Poudre blanche, F. 251-252°. Le rendement est quantitatif.

Dosage :	trouvé.....	19,05 % HCl
—	calc.....	19,25 %

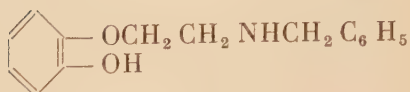
5. **o-Oxyphénoxyéthylpipéridine.**



1150 F.

Le chlorhydrate se sépare cristallisé par refroidissement du liquide saponifiant. Rendement = 95 %. Il cristallise dans l'alcool en paillettes et fond à 232-233°.

6. *o*-Oxyphénoxyéthylbenzylamine.



1178 F.

Chlorhydrate très peu soluble dans l'eau et l'alcool à froid. Lorsqu'on le fait recristalliser dans l'eau (1 gr. dans 80 cmc. d'eau), il se dépose en rosettes. F. 250-252°. Point de fusion du mélange avec le 1176 F. (amine primaire, F. 251-252°) : 231-233°.

Dosage : trouvé..... 13,2 % d'HCl
 calc..... 13,07 %

L'alcool chlorhydrique coupe donc uniquement le benzyl fixé sur l'oxygène.

B. — SÉRIE DU RÉSORCINOL.

O-monobenzylrésorcinol.

On opère selon les indications données pour le pyrocatéchol. Eb._{0.6} 180-185°. Liquide dense. E. Klarmann et L. W. Gates [7] indiquent un point de fusion de 69° ; notre produit n'a pas cristallisé, même après un abandon de quelques mois.

Le monoéther donne une faible coloration verte avec FeCl³.

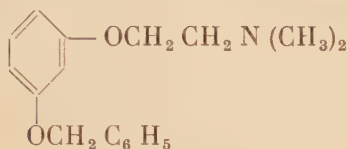
Le diéther, qui se forme en quantité importante comme dans le cas du pyrocatéchol, fond à 73-74° après deux recristallisations dans l'alcool méthylique. Paillettes blanches.

O-benzyl-*O*-(β-brométhyl)-résorcinol.

On opère comme dans le cas du pyrocatéchol. Rendement 16 gr., en partant de 20 gr. d'éther monobenzyle. Huile jaune très dense, Eb._{0.4} 181-184°.

Méta-benzyloxy-phénoxyéthylamines.

1. **m-Benzyl oxyphénoxyéthyl diméthylamine.**

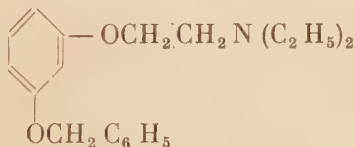


1148 F.

L'amine, obtenue à la manière habituelle (12 heures à 115°), distille à 166-169° sous 0,4 mm.

Chlorhydrate : On dissout la base dans un mélange d'acétone et d'éther anhydre et ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique alcoolique concentré jusqu'à faible acidité. On abandonne à la glacière et essore le lendemain. Petits prismes hygroscopiques, très solubles dans l'alcool à froid et l'acétone à chaud. F. environ 125-130°.

2. **m-Benzyl oxyphénoxyéthyl diéthylamine.**



1146 F.

Nous avons obtenu cette base par action de la β -chloroéthyl diéthylamine (chloro-1-diéthylamino-2-éthane) sur l'éther monobenzylique du résorcinol. Le chlorodiéthylaminoéthane a été préparé par chloruration du diéthylaminoéthanol au moyen de chlorure de thionyle, en solution benzénique. Il bout à 62-64° sous 36 mm. L'amine libre s'altère rapidement ; il se forme, par cyclisation, des dérivés de la pipérazine. Le chlorhydrate, en solution aqueuse ou alcoolique, est stable.

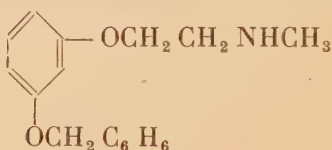
O-monobenzylrésorcinol	10 gr. (1 mol.)
Alcool.....	85 cc.
Sodium	2,3 gr. (2 mol.)
Chlorodiéthylaminoéthane (sous forme de chlorhydrate en sol. alcool.)	6,75 gr. (1 mol.)

On chauffe à l'ébullition pendant trois heures. Après refroidissement, on sépare du chlorure de sodium et on concentre dans le vide. On ajoute de l'eau et on épuise à l'éther. La solution étherée est lavée avec de la soude, puis avec de l'eau. Par distillation du résidu de la solution étherée on obtient 7,8 gr. d'amine, Eb._{0,6} 189-196°. Rendement 52 %.

Dosage : 0,502 gr. neutralisent..... 1,74 cmc. d'HCl N
 — — théorie 1,69 cmc.

Ni le chlorhydrate ni le picrate ni l'oxalate ont été obtenus à l'état cristallin.

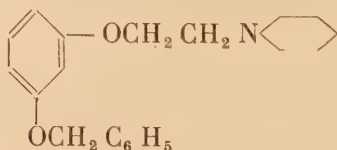
3. m-Benzoyloxyphénoxyéthylmonométhylamine.



1179 F.

Préparation à partir du dérivé bromé. Le chlorhydrate est peu soluble dans l'eau froide. Il recrystallise dans ce solvant. Paillettes blanches. F. 195°.

4. m-Benzoyloxyphénoxyéthylpipéridine.



1133 F.

La base bout à 205-210° sous 0,7 mm.

Dosage : 0,622 gr. neutralisent.... 2,0 cmc. d'HCl N.
 — — théorie..... 2,0 cmc.

Le chlorhydrate cristallise dans l'acétate d'éthyle, en plaquettes, F. 135-136°. L'oxalate cristallise dans l'eau. F. 150-152°.

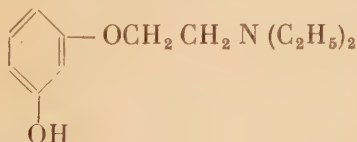
Méta-oxy-phénoxyéthylamines.

Dans la série du résorcinol, le simple chauffage à l'ébullition avec de l'alcool chlorhydrique 5 à 6 N. ne suffit pas pour effectuer la coupure du groupe benzylique. Si l'on veut opérer en milieu alcoolique, il faut chauffer en tube scellé à 80-90° pour que la réaction soit quantitative. En milieu aqueux la coupure se fait facilement lorsqu'on chauffe le dérivé benzyl-oxylé avec de l'acide chlorhydrique 5 N. à l'ébullition. Au bout de quelques minutes, la solution se trouble par suite de la séparation de chlorure de benzyle. On dilue avec de l'eau, extrait à l'éther et alcalinise la liqueur aqueuse avec du carbonate de sodium ou de l'ammoniaque, ou bien l'on ajoute de la soude jusqu'à faible alcalinité et on épuise ensuite à l'éther. Si la solution étherée est rigoureusement sèche (sulfate de sodium fraîchement desséché), on peut généralement précipiter le chlorhydrate de la base phénolique directement par addition d'éther chlorhydrique.

La coupure du groupe benzylique par l'acide chlorhydrique aqueux ne semble pas quantitative. Ceci s'explique par le fait qu'en extrayant un aminophénol d'une solution aqueuse, acide ou alcaline, on a toujours de mauvais rendements. Ils ne sont, dans notre cas, que de 50 % environ, en opérant sur de petites quantités.

Les phénoxyéthylamines-hydroxylées en méta donnent une coloration violette faible avec FeCl^3 .

1. **m-Oxyphénoxyéthyl-diéthylamine.**



1147 F.

Effectuant la coupure du groupe benzylique du 1146 F. dans l'acide chlorhydrique, nous avons obtenu un chlorhydrate fondant à 129°.

D'autre part, nous avons préparé la base par condensation

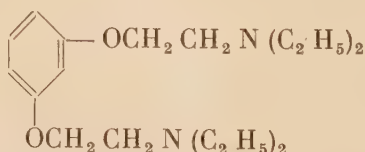
de la β -chloroéthyl-diéthylamine, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, avec le résorcinol, en opérant comme suit :

19 gr. de résorcine sont dissous dans 100 cm. d'alcool. On ajoute 23 gr. de chloroéthyl-diéthylamine fraîchement préparée. Dans ce mélange, chauffé à l'ébullition, on fait tomber goutte à goutte une solution de 3,9 gr. de sodium dans l'alcool. Après une heure d'ébullition, on laisse refroidir, on ajoute 300 cmc. d'eau et de l'acide chlorhydrique jusqu'à acidité au congo et on extrait trois fois à l'éther. Puis on alcalinise fortement et on extrait à l'éther. A la solution alcaline on ajoute peu à peu de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à ce qu'une huile se sépare. Après l'avoir extraite à l'éther, on acidifie la solution encore légèrement alcaline et on alcalinise de nouveau avec de l'ammoniaque. On obtient ainsi, par extraction à l'éther, une nouvelle petite quantité d'aminophénol que l'on ajoute à la première. Le résidu de la solution étherée est distillé dans le vide. La base phénolique se décompose partiellement, et on obtient 8 gr. d'un corps très visqueux, incolore, bouillant à environ 160° sous environ 2 mm. A l'air, il se colore rapidement.

Le chlorhydrate cristallise dans l'alcool additionné d'acétone anhydre. Aiguilles, F. 130° . Le point de fusion du mélange avec le chlorhydrate obtenu par coupure du groupe benzylique ne présente pas d'abaissement.

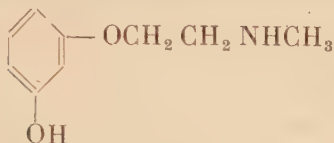
Dosage : trouvé 14,84 % d'HCl.
— calc..... 14,87 %.

Par distillation du résidu de la solution étherée contenant les corps basiques non phénoliques, on obtient 8 gr. d'une huile jaune, passant à $180-185^\circ$ sous environ 2,5 mm. (décomposition partielle) qui est l'O-bis (β -diéthylaminoéthyl)-résorcinol :



Dosage (tournesol) : 1.252 gr. neutr... 8,00 cmc. d'HCl N.
— — — — — théorie.. 8,15 —

2. m-Oxyphénoxyéthylmonométhylamine.



1180 F.

Il est préférable d'effectuer la saponification de la fonction benzyloxy du 1179 F. en solution alcoolique, le chlorhydrate de l'aminophénol résultant étant assez peu soluble dans l'alcool froid.

1,5 gr. de 1179 F. (chlorhydrate) sont chauffés, en tube scellé, pendant une heure et demie au bain-marie à 80-100°, avec 10 cmc. d'alcool chlorhydrique concentré. Par refroidissement, le chlorhydrate de la nouvelle base cristallise. On ajoute 15 cmc. d'acétone anhydre et on essore. Rendement 0,85 gr. = 82 %. On recristallise dans 50 cmc. d'alcool absolu : 0,7 gr. de paillettes blanches, F. 213-214°.

Dosage : trouvé.....	19,7 % d'HCl.
— calc.....	19,9 %.

C. — SÉRIE DE L'HYDROQUINOL.

O-monobenzylhydroquinol.

On opère comme dans le cas du pyrocatechol. Au bout d'une demi-heure d'ébullition, le diéther, qui est peu soluble dans l'alcool, commence à se séparer. Après refroidissement on essore. Le résidu est lavé avec beaucoup d'eau pour dissoudre le chlorure de sodium, puis il est recristallisé dans environ 50 fois son poids d'alcool. Le diéther se dépose en belles plaquettes, F. 128-129°.

Au premier filtrat alcoolique on ajoute un excès d'eau, on essore le monoéther précipité et on le traite par 250 cmc. de soude 4 N. Par filtration, on sépare une seconde portion de diéther (6 gr.). Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique en refroidissant par de la glace. Le monoéther qui se sépare est recristallisé une fois dans l'alcool à 50 %, en pré-

sence de charbon végétal, puis deux fois dans le tétrachlorure de carbone. Longues plaquettes, F. 121-122°. Rendement en produit pur 60 gr. Coloration verte très faible avec FeCl_3 .

O-benzyl-O-(β -brométhyl)-hydroquinol.

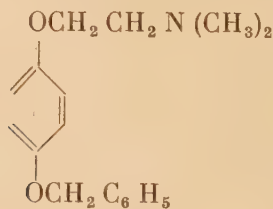
On opère d'après les indications données pour le pyrocatéchol. Après refroidissement, on essore le précipité et on le lave avec beaucoup d'eau. Le résidu est traité par 200 cmc. d'alcool à l'ébullition qui ne dissout que le dérivé bromé. Le produit doublé :



qui se forme aussi, comme dans le cas du pyrocatéchol, est insoluble dans l'alcool. Il est essoré et recristallisé dans 80 cmc. de méthylpropylcétone. Paillettes blanches, F. 172-172,5°, rendement 2 gr. Dans le filtrat alcoolique le corps bromé se dépose. Après une seconde cristallisation dans peu d'acétate d'éthyle en présence de beaucoup d'alcool méthylique, il fond à 84-84,5°. Rendement : 11 gr. ; paillettes brillantes.

Para-benzyloxy-phénoxyéthylamines.

1. *p*-Benzyloxyphénoxyéthyl diméthylamine.



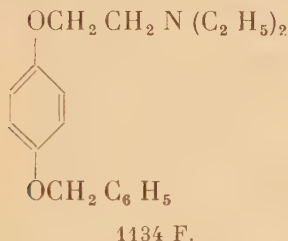
1096 F.

On condense le dérivé bromé avec la diméthylamine selon la méthode usuelle. Lorsqu'on ajoute de l'acide chlorhydrique 2 N., après la réaction, le chlorhydrate de l'amine formée cristallise en petites plaquettes. Recristallisé dans la méthyl-

propylcétone, il fond à 171-172°. Rendement 89 %. Peu soluble dans l'eau et l'alcool à froid, facilement à chaud.

Dosage : trouvé..... 11,95 % d'HCl.
— calc..... 11,85 %.

2. p-Benzoyloxyphénoxyéthyl-diéthylamine.

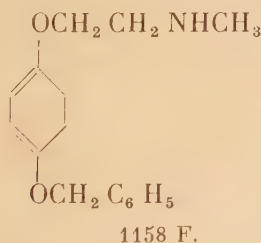


Préparation analogue à celle du dérivé correspondant du résorcinol : condensation de la chloroéthyl-diéthylamine avec l'éther monobenzyle de l'hydroquinol. Eb._{0,6} 179-182° ; rendement 56 %.

Le chlorhydrate cristallise en longues aiguilles dans l'acétone et en belles paillettes dans l'eau, dans laquelle il est peu soluble à froid. F. 161-162°.

Dosage : trouvé..... 10,9 % d'HCl.
— calc..... 10,9 %.

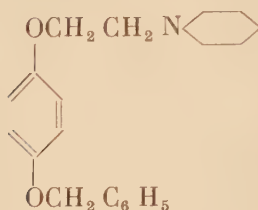
3. p-Benzoyloxyphénoxyéthyl-monométhylamine.



Le chlorhydrate est peu soluble dans l'eau. Il se prend en une masse cristalline lorsqu'après la réaction, on traite la solution benzénique par de l'acide chlorhydrique dilué. Il recristallise dans l'eau. F. 210-211°.

Dosage : trouvé..... 12,2 % d'HCl.
— calc..... 12,4 %.

4. — **p-Benzyl-oxyphénoxyéthylpipéridine.**



1152 F.

Le chlorhydrate peu soluble dans l'eau est recristallisé dans l'acétone. Paillettes, F. 166-167°.

Dosage : trouvé.....	9,7 % d'HCl.
— calc.....	9,55 %.

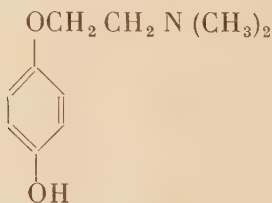
Para-oxy-phénoxyéthylamines.

Pour effectuer la coupure du groupe benzylique dans la série de l'hydroquinol, on chauffe le corps benzylé dans environ 10 fois le poids d'alcool chlorhydrique 9 à 10 N. pendant deux heures. Après refroidissement, on ajoute le même volume d'acétone anhydre et peu à peu un excès d'éther sec. Le chlorhydrate précipité est généralement encore souillé du corps non coupé. Après une ou deux recristallisations, il est pur.

On peut aussi opérer en milieu aqueux comme nous l'avons décrit dans la série du résorcinol, mais les rendements sont moins bons.

Les phénoxyéthylamines ayant un oxhydryle en para donnent avec Fe Cl^3 une faible coloration bleue disparaissant rapidement.

1. **p-Oxyphénoxyéthyl diméthylamine.**



1097 F.

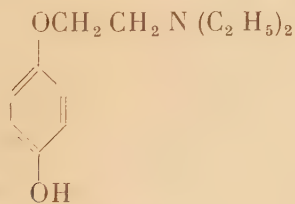
On fait recristalliser le chlorhydrate une première fois dans l'alcool additionné d'acétate d'éthyle, puis dans un mélange d'alcool (1 partie) et d'acétone (5 parties). F. 174-176°.

Nous avons également préparé ce corps en partant de l'éther mono-(β -bromoéthylrique) de l'hydroquinol que l'on obtient d'après Benschaw et Hopkins [4] avec un rendement de 15 % par action du bromure d'éthylène sur l'hydroquinol, dans l'alcool en présence de potasse. 7 gr. de ce monoéther bromé sont chauffés à 110° pendant douze heures avec 3 molécules de diméthylamine en solution benzénique. On filtre, traite avec du noir « Norit », à froid, filtre et ajoute au filtrat son volume d'éther de pétrole Eb. 45-60°. La base libre cristallise en prismes F. 103-104°.

Le résidu de la première filtration est traité par de l'acide chlorhydrique 2 N. et filtré. Le filtrat est additionné de soude diluée jusqu'à faible alcalinité, puis épuisé à l'éther. Après avoir séché la solution éthérée, on la concentre à 20 cmc. et on ajoute, peu à peu, en grattant avec une baguette de verre, 80 cmc. d'éther de pétrole. Abandonnée à la glacière pendant quelques heures, la solution laisse déposer encore 0,7 gr. de base phénolique, soluble dans la soude et dans les acides.

Le chlorhydrate fond à 174-175° ; mélangé avec celui obtenu plus haut, il ne donne pas d'abaissement du point de fusion.

2. p-Oxyphénoxyéthyl-diéthylamine.



1135 F.

Cette base a été mentionnée dans un brevet de l'I. G. [17].

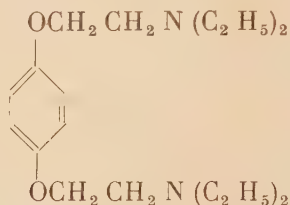
Comme le dérivé correspondant du résorcinol, cet aminophénol a été également préparé suivant deux méthodes : saponification du groupe benzylique du 1134 F. et synthèse directe par condensation de la chloroéthyl-diéthylamine avec l'hydro-

quinol. La base distille à 160° environ dans un vide de 2 à 3 mm. (décomposition partielle). Liquide sirupeux.

Le chlorhydrate, recristallisé dans un mélange d'alcool méthylique et d'acétone anhydre, fond à 160°. Aiguilles.

Dosage : trouvé.....	15,0 % d'HCl.
— calc.....	14,87 %.

Le résidu de la solution étherée contenant les bases non phénoliques donne par distillation (décomp. part.) une huile mobile qui est le diéther correspondant.



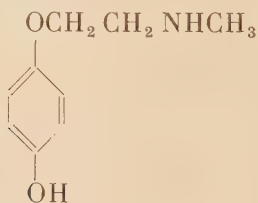
Eb. 180-185 sous 3 à 4 mm.

Dosage : 1,086 gr. neutralisent.....	7,00 cmc. d'HCl N.
— — théorie.....	7,05 cmc.

Le dichlorhydrate (plaquettes de l'alcool additionné d'acétone) fond à 174,5-175,5°.

Dosage : trouvé	19,0 % HCl.
— calc.....	19,15 %.

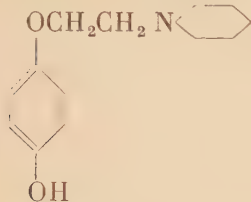
3. p-Oxyphénoxyéthylmonométhylamine.



1159 F.

Le chlorhydrate est très soluble dans l'alcool. Il cristallise dans une solution concentrée de ce solvant, additionnée de plusieurs fois son volume d'acétone anhydre ; rosettes de plaquettes. F. 204-205°, en chauffant rapidement (devient brun).

4. p-Oxyphénoxyéthylpipéridine.



1153 F.

La saponification du groupement benzyl a été effectuée en milieu aqueux. Lorsqu'on neutralise soigneusement la solution acide contenant l'aminophénol, la base se sépare à l'état solide. Elle est recristallisée dans l'alcool dilué avec de l'eau (1 : 1). Cristaux en forme de plumes. F. 150-151,5°.

Le chlorhydrate cristallise dans l'alcool additionné d'éther. F. 205-206°.

Dosage : trouvé.....	14,2 % d'HCl
— calc.....	14,2 %

3° Etude pharmacologique.

A. — BENZYLOXYPHÉNOXYÉTHYLAMINES.

Conformément à leur homogénéité chimique, toutes les bases avec une fonction benzyloxy que nous avons préparées se ressemblent dans leurs propriétés physiologiques. Nous choisissons comme « type », pour une description plus détaillée, l'o-benzyloxyphénoxyéthyl diméthylamine (1083 F.)

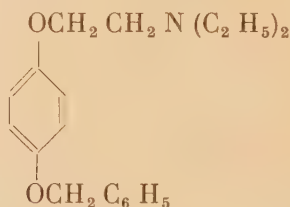
Le 1083 F. exerce, comme les autres bases à fonction éther-oxyde phénolique, une action élective sur le système végétatif sympathique. Aux doses moyennes, il déprime fortement ou supprime l'effet hypertenseur de doses faibles d'adrénaline, se rapprochant en cela des phénoxyéthylamines non substituées sur le noyau. Toutefois, même après de très fortes doses de 1083 F., il ne se produit à peu près jamais d'« inversion », c'est-à-dire que l'adrénaline ne manifeste pas un effet hypotenseur comme c'est le cas après les autres substances sympathicolytiques, ergotamine, yohimbine, etc. Bien plus,

l'hypotension adrénalinique provoquée chez le chien ayant reçu un sympathicolytique, par exemple du 933 F., est diminuée ou supprimée par injection de doses suivies de 1083 F. Suivant l'hypothèse de Dale (23) cette hypotension adrénalinique postergotaminique est due à l'existence d'une composante sympathique vasodilatatrice normalement voilée par la constriction adrénalinique prédominante. Les effets du 1083 peuvent s'interpréter comme une paralysie portant simultanément sur toutes les fibres, aussi bien vasodilatatrices que vasoconstrictives, de l'innervation sympathique des artères.

Le 1083 F. exerce par lui-même une action hypotensive; il excite la musculature lisse de l'intestin et de l'utérus.

Ce blocage des fibres sympathiques aussi bien vasodilatatrices que vasoconstrictives se retrouve chez différents termes de la série benzyloxylée à fonction amine tertiaire.

Toutes les benzyloxyphénoxyéthylamines que nous avons préparées possèdent une action anesthésique locale. Elle a été étudiée par la technique de Régnier (disparition du réflexe cornéen chez le lapin). Le 1083 F. possède une activité environ deux fois moins forte que la cocaïne. Le terme le plus actif de la série paraît être le 1134 F.



qui est environ deux à trois fois plus actif que la cocaïne. Malheureusement, tous ces produits sont légèrement irritants.

B. — OXYPHÉNOXYÉTHYLAMINES.

Voici la liste des bases phénoliques que nous avons préparées :

1176 F. o-oxyphénoxyéthylamine.

1086 F. o-oxyphénoxyéthylméthylamine.

1084 F. o-oxyphénoxyéthyl diméthylamine.

1087 F. o-oxyphénoxyéthyl diéthylamine.

- 1178 F. o-oxyphénoxyéthylbenzylamine.
- 1150 F. o-oxyphénoxyéthylpipéridine.
- 1180 F. m-oxyphénoxyéthylméthylamine.
- 1147 F. m-oxyphénoxyéthyl-diéthylamine.
- 1159 F. p-oxyphénoxyéthylméthylamine.
- 1097 F. p-oxyphénoxyéthyl-diméthylamine.
- 1135 F. p-oxyphénoxyéthyl-diéthylamine.
- 1153 F. p-oxyphénoxyéthylpipéridine.

Au cours de cette étude, nous nous sommes aperçus que malgré son homogénéité chimique, cette série de substances était constituée par des produits appartenant par leurs propriétés pharmacologiques à des groupes très différents : sympathicomimétiques, hordéiniques (action à la fois sympathicomimétique et nicotinique) et sympathicolytiques. Nous nous proposons de rapporter d'une façon plus détaillée les expériences portant sur trois substances, le 1180 F., le 1086 F. et le 1097 F., qui ont un intérêt particulier du point de vue pharmacologique.

I. *Amine primaire.*

Le dérivé à fonction amine primaire (1176 F.) est peu actif ; il ne semble pas nicotinique et très faiblement sympathicolytique. L'action sur la pression est peu importante : hypotension suivie d'un léger accroissement de la tension. De même, les contractions intestinales ne sont pas modifiées. L'excitabilité du vague est inchangée.

II. *Amines secondaires.*

Les trois isomères de position o-, m- et p- ont été étudiés. Il ressort des essais pharmacologiques effectués que les dérivés o- et m- présentent des propriétés diamétralement opposées.

Le dérivé o- (1086) possède une action qui se rapproche beaucoup de celle des phénoxyéthylamines non substituées et des o-, m- et p-méthoxyphénoxyéthylamines sympathicolytiques, décrites par les auteurs japonais Anan, Okasaki, Hasama, Kobayashi [24], par Lévy et Ditz [25], Bovet et Maderni [2].

Chose curieuse, le dérivé m- se rattache au contraire par son activité pharmacologique aux phényléthylamines, adrénaline, éphédrine, etc., et montre des propriétés sympathicomimétiques caractéristiques.

a) o-Oxyphénoxyéthylamine (1086 F.).

1^o Le 1086 F. exerce sur la pression une action relativement faible ; il est hypotenseur chez le chien chloralosé.

2^o A la dose de 5 milligrammes, il diminue fortement l'effet hypertenseur de faibles doses d'adrénaline ; à des doses plus élevées, il transforme, chez le chien, en hypotension l'hypertension adrénalinique.

3^o Il exerce une faible action tonique sur la musculature de l'intestin grêle.

4^o Même à fortes doses, il ne modifie pas l'excitabilité du vague.

b) m-Oxyphénoxyéthylméthylamine (1180 F.).

1^o Le 1180 F. est fortement hypertenseur pour le chien chloralosé et hypertenseur également à faible dose pour le lapin. L'hypertension est plus durable que celle produite par l'adrénaline, légèrement plus brève que l'hypertension éphédrinique. Elle s'accompagne d'une vaso-constriction rénale.

2^o Les effets hypertenseurs de l'adrénaline ne sont à peu près pas modifiés par l'injection de 1180 F. jusqu'à des doses de 30 milligrammes par kilo.

3^o Le 1180 F. exerce une action sympathicomimétique également sur d'autres organes : diminution du péristaltisme intestinal, mydriase, etc.

4^o Même à fortes doses, il ne modifie pas l'excitabilité du vague ; l'hypertension n'est pas modifiée par surrénalectomie, et elle est plutôt accrue par l'injection préalable de spartéine. L'on n'observe donc pas d'effets nicotiniques.

c) La p-oxyphénoxyéthylméthylamine (1159 F.) possède surtout une action adrénolytique voisine de celle décrite pour le dérivé ortho (1086 F.). L'excitabilité du vague n'est pas modifiée, l'action hypertensive des faibles doses d'adrénaline est supprimée déjà après 5 mgr. de ce produit. Toute-

fois, le 1159 F. diffère du 1086 F. en ce qu'il est hypertenseur.

III. Amines tertiaires.

P-oxyphénoxyéthyl diméthylamine (1097 F.).

Par la plupart de ses propriétés, le 1097 F. se rapproche des substances nicotiniques.

1^o Le 1097 F. est hypertenseur chez le chien chloralosé aux doses de 1 à 10 mgr. par kilo, hypotenseur aux doses de 30 mgr. et au delà. L'injection de doses successives provoque une hypertension de moins en moins marquée et finalement une hypotension.

2^o Aux doses qui inversent l'action de l'adrénaline, les sympathicolytiques (par exemple le 933 F.) diminuent seulement son action hypertensive.

3^o La spartéine laisse subsister l'action hypertensive du 1097 F. aux doses où elle est susceptible de bloquer complètement l'action de la nicotine.

1^o Sur la musculature de l'intestin grêle, *in situ*, le 1097 F. montre une action biphasique, motrice puis inhibitrice.

5^o A fortes doses, le 1097 F. supprime totalement l'excitabilité du vague, aussi bien chez le chien que chez le lapin.

6^o La surrénalectomie réduit faiblement l'hypertension provoquée par le 1097 F. chez le chien.

Action des autres dérivés : Plusieurs substances étudiées possèdent une action nicotinique très voisine de celle du 1097 F. et qui semble, comme pour ce produit, relativement « pure ». Ce sont : le 1084 F., le 1147 F. (voir le tableau) et le 1150 F.

Deux substances, le 1135 F. et le 1153 F., possèdent à la fois des propriétés nicotiniques et adrénolytiques :

Le 1135 F. est faiblement hypotenseur ; à faibles doses, il prolonge et augmente légèrement l'action de l'adrénaline sur la pression (chien) ; à fortes doses, il exerce au contraire une action déprimante sur l'hypertension adrénalinique ; le vague devient inexcitable.

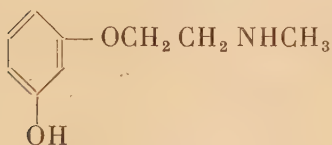
Le 1153 F. est fortement hypertenseur, rend également le

vague inexcitable, mais déprime en même temps les effets hypertenseurs des doses faibles de l'adrénaline.

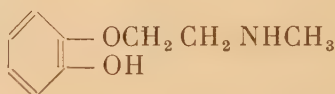
CONCLUSIONS.

1° La position de l'oxhydryle phénolique joue un rôle prépondérant dans l'activité des éthers phénoliques à fonction amine secondaire.

En comparant les dérivés 1180 F. et 1086 F., on observe que le dérivé m- est un vrai sympathicomimétique, alors que le dérivé o- est sympathicolytique.



1180 F.
sympathicomimétique



1086 F.
sympathicolytique

2° Le dérivé 1180 F. est particulièrement intéressant parce qu'il représente, à notre connaissance, un des premiers sympathicomimétiques vrais qui n'ait pas la constitution d'une phényléthylamine. Le point de départ périphérique de son action hypertensive, et son absence d'action nicotinique ont été discutés en détail.

3° En comparant les trois dérivés 1086 F., 1180 F. et 1159 F. au point de vue de l'importance de leur action sympathicomimétique, on constate que le dérivé méta est de beaucoup le plus actif, le dérivé para n'étant déjà plus que faiblement hypertenseur et étant sympathicolytique. Dans les phényléthylamines monophénoliques on avait déjà constaté [26] que l'action sympathicomimétique croissait suivant la position de la fonction -OH dans l'ordre ortho, para, méta.

4° Le radical substitué sur l'amine joue un grand rôle dans la détermination des propriétés pharmacodynamiques, beaucoup plus important qu'il ne l'est dans la série des phénoxyéthylamines non substituées ou méthoxylées, ou dans les phényléthylamines par exemple.

Si la fonction amine est libre (NH^2), le corps est très peu

actif. D'autre part, en comparant les dérivés à fonction amine secondaire aux dérivés 1084 F. et 1097 F., on s'aperçoit que les amines secondaires ne présentent pas d'action nicotinique, alors que celle-ci apparaît dans les amines tertiaires :

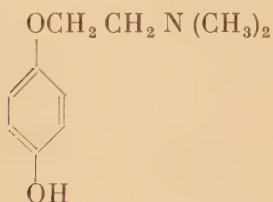


1084 F.
nicotinique,
non adrénolytique.

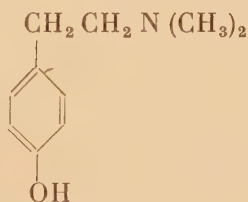


1086 F.
adrénolytique,
non nicotinique.

5° Les dérivés à fonction amine tertiaire étudiés possèdent une action nicotinique ganglionnaire importante et diffèrent en cela des dérivés correspondants dans lesquels la fonction -OH fait défaut ou est éthérifiée. On est porté à établir un parallèle entre les propriétés du 1097 F. et celles de l'hordénine :



1097 F.



hordénine

Pour les détails de cette dernière question, nous renvoyons à une note qui a paru dans les C. R. de la Société de Biologie [27].

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Formule. Numéro	F. du chlorhydrate	Action sur :		Antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline	Excitabilité du vague	
		pression	intestin			
Amine libre :						
 1176 F.	251-252°	hypo- hyper- tension	inactif	très faible diminution	non modifiée	très faible- ment sympa- thicolytique
Monométhylamines :						
 1086 F.	235-236°	hypo- tension	paralysie	inversion	non modifiée	sympathico- lytique
 1180 F.	213-214°	hyper- tension				sympathico- mimétique
 1159 F.	204-205°	hyper- tension	paralysie	suppression	non modifiée	sympathico- lytique hyper- tenseur
Diméthylamines :						
	215,5- 216,5°	hyper- tension	action biphasique	sensibilisa- tion	supprimée	hordéinique

	174-176°	hyper-tension	action biphasique	sensibilisation	supprimée	hordéinique
1097 F.						
Diéthylamines :						
	162-163°	hypo-tension	inactif	inactif	non modifiée	
1087 F.						
	130°	hyper-tension	action biphasique	sensibilisation	supprimée	hordéinique
1147 F.						
	160°	hypo-tension	action biphasique	sensibilisation, puis suppression	supprimée	hordéinique et sympathicolytique
1135 F.						
Pipéridines :						
	232-233°	hyper-tension	action biphasique	sensibilisation	supprimée	hordéinique
1150 F.						
	205-206°	hyper-tension	paralysie	suppression	supprimée	hordéinique et sympathicolytique
1153 F.						



Chien ♂, 14 kg. Expérience du 23 octobre 1935. Chloralose
N. vagues coupés. Contractions intestinales ; volume du rein ;
pression carotidienne.

CHAPITRE DEUXIÈME

Synthèse de dérivés iodés du pyrocatéchol. Propriétés physiologiques de quelques bases sympathicolytiques iodées.

Nous avons vu dans le premier chapitre que les phénoxy-éthylamines substituées sur le noyau jouissent de propriétés physiologiques assez intéressantes. Il était donc indiqué de poursuivre les recherches et de remplacer l'oxhydryle par d'autres substituants jusqu'ici inconnus dans ce groupe de corps. Nous avons choisi l'iode, d'une part parce que l'effet pharmacodynamique provoqué par l'introduction de cet atome dans un corps connu est assez complexe et peu étudié, d'autre part parce que l'on rencontre l'iode dans quelques produits naturels.

Nous nous sommes restreints à la série du pyrocatéchol. La matière première, l'iodopyrocatéchol lui-même, n'était pas connue (*), et nous avons tout d'abord étudié la préparation de ce corps.

I. — Préparation de l'iodo-4-pyrocatéchol.

1^o REMARQUES GÉNÉRALES.

Quelques essais ont été tentés pour obtenir des dérivés iodés du pyrocatéchol. Cousin [29] a étudié l'action de l'iode sur l'o-diphénol suivant deux méthodes : 1^o action de l'iode et de l'oxyde jaune de mercure sur le pyrocatéchol; 2^o action d'un

(*) Le seul o-dioxybenzène iodé que nous ayons trouvé dans la littérature est le n-octyl-4-iodo-5-pyrocatéchol [28].

mélange d'iodure et d'iodate de potassium sur une solution aqueuse de pyrocatechol, additionnée d'acide acétique. Les résultats ont été négatifs.

Jackson et Boswell [30] ont étudié l'action du chlorure d'iode (ICl) sur le pyrocatechol, mais ils n'isolèrent que deux corps fortement polymérisés : $C^{30} H^{19} O^{10} Cl^8 I^3$ et $C^{18} H^{10} O^6 Cl^7 I$.

L'iodogaïacol ainsi que l'iodovératrol ont été préparés, mais les essais de déméthylation par des hydracides et le chlorure d'aluminium ramènent au pyrocatechol par enlèvement d'iode [31].

Nous avons tout d'abord essayé, mais sans succès, d'ioder les dérivés diacétylé et dibenzoylé et le carbonate du pyrocatechol, et d'obtenir un dérivé mercuriel de ces trois corps qui serait ensuite facilement transformé en dérivé iodé. Nous avons alors choisi comme matière première le nitrodiacétylpyrocatechol qui devait fournir, par réduction et par la réaction de Sandmeyer, le dérivé iodé cherché.

La nitration du dérivé diacétylé ne donne pas de produit mononitré ; la réaction conduit à un mélange de produit non nitré, de dinitré et de composés partiellement saponifiés [32, 33]. Il faut donc acétyler le nitropyrocatechol, comme l'ont déjà fait Balaban [34] et Van Erp [35]. On trouve plusieurs méthodes de préparation du nitro-4-pyrocatechol dans la littérature ; nous citons :

1^o Nitration directe du pyrocatechol qui conduit à un mélange de nitro-4 (rendement 12,9 %) et de nitro-3 (rendement 14,2 %) [36, 37, 38].

2^o Réaction de Dakin : oxydation d'un mélange de nitro-3 et 5-salicylaldehyde (obtenu par nitration de l'aldéhyde salicylique) par le perhydrol, en solution alcaline. Rendement en nitro-4-pyrocatechol 45 %, en dérivé nitro-3 26 % [39, 40].

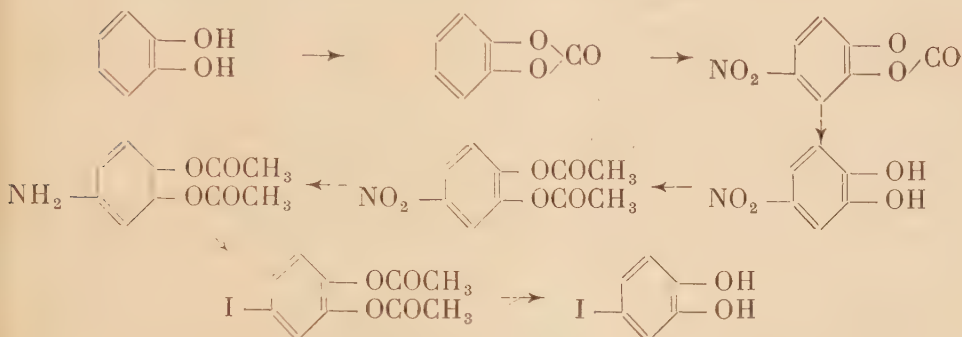
3^o Nitration du carbonate du pyrocatechol et saponification par l'eau bouillante [41].

4^o Action de la soude caustique sur le chloro-2-nitro-4-phénol [42].

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la troisième méthode. Le carbonate du pyrocatechol est préparé selon les indications de Einhorn et Lindenberg [43] avec un rendement

d'environ 75 %. La nitration (il ne se forme que le dérivé en 4) et la saponification sont presque quantitatives.

L'ensemble des réactions qui nous ont permis de préparer l'iodo-4-pyrocatechol est donc le suivant :



Les rendements sont bons, excepté pour ce qui concerne la réduction du dérivé nitré déjà décrite par Balaban [34], et la réaction de Sandmeyer. Toutefois, les opérations à effectuer sont trop nombreuses, et nous avons cherché une méthode de préparation plus simple.

Comme l'introduction de l'iode directement dans les éthers-oxydes du pyrocatechol est facile et que la difficulté consiste à trouver des conditions de coupure assez douces pour ne pas enlever l'iode, nous avons repris nos éthers benzyliques. En effet, l'ioduration de l'éther dibenzylique du pyrocatechol, dans le tétrachlorure de carbone en présence d'oxyde jaune de mercure et d'anhydride acétique (méthode de Tassilly et Leroide [44]), se fait avec un rendement pouvant atteindre 75 %, et la saponification par l'alcool chlorhydrique conduit à l'iodo-1-pyrocatechol, identique à celui que nous avons obtenu avec la première méthode.

Robinson [45] a constaté que la substitution des diéthers du pyrocatechol se fait toujours dans les deux positions para. Lorsque les deux fonctions éther-oxyde sont identiques, la monosubstitution ne peut donc donner qu'un seul produit ; par ioduration de l'éther dibenzylique, il doit se former l'iodo-4-dibenzylpyrocatechol. Sa transformation en iodo-4-pyrocatechol confirme l'observation de Robinson.

L'iodo-4-pyrocatechol est un corps assez altérable. Il cristallise très bien, en paillettes ; nous n'avons pourtant pas réussi

à l'obtenir incolore. Conservé en flacon, au bout de quelque temps, un produit noir se dépose sur les parois.

Nous avons prouvé sa constitution en le méthylant au moyen de sulfate de méthyle : on obtient l'iodo-4-vératrol, identique à celui préparé par ioduration du vératrol.

2^o PARTIE PRATIQUE (*).

Iodo-4-O-diacétylpyrocatéchol.

8, 4 gr. d'amino-4-diacétylpyrocatéchol dissous dans 10 gr. d'acide chlorhydrique à 35 % (2, 5 mol.) additionné de 20 cmc. d'eau, sont diazotés par 3 gr. de nitrite de sodium en solution aqueuse à 20 %. On ajoute, peu à peu, en agitant, à la solution du diazo une solution aqueuse concentrée de 7.5 gr. d'iodure de potassium. L'azote se dégage et un corps résineux noir se sépare. Après avoir ajouté 2 gr. d'acétate de sodium pour neutraliser l'excès d'acide, on chauffe légèrement au bain-marie pendant deux heures. Pour éliminer l'iode formé pendant la réaction, on ajoute quelques centimètres cubes de solution diluée de bisulfite de sodium, puis on extrait plusieurs fois à l'éther. L'éther est lavé deux fois avec de la soude à 2 % en refroidissant par de la glace (les groupes acétylés étant facilement saponifiés par la soude), puis avec de l'eau. On chasse l'éther après l'avoir séché sur du sulfate de sodium et on distille le résidu dans le vide. L'iododiacétylpyrocatéchol bout à 148-150° sous 0,8 mm. Rendement 2, 8 gr., soit 22 %. Liquide dense, de couleur jaune.

Iodo-4-pyrocatéchol.

Iodo-4diacétylpyrocatéchol	5 gr.
Alcool méthylique	33 cc.
HCl conc.	5 cc.

On chauffe à reflux pendant une heure et demie. La liqueur se colore en rouge. Après refroidissement, on neutralise avec une solution concentrée de bicarbonate de sodium

(*) Les deux premières préparations (iododiacétyl-pyrocatéchol et saponification) ont déjà fait l'objet d'une note [46].

et on extrait à l'éther jusqu'à ce que la liqueur aqueuse ne donne plus de coloration avec FeCl_3 . Le résidu liquide de la solution étherée cristallise au bout de quelques jours ou rapidement si l'on possède une amorce. Rendement 3,1 gr. de produit brut. On peut l'extraire avec de l'éther de pétrole (Eb. 40-60°) dans lequel il cristallise en petite quantité sous forme de feuillets presque incolores, F. 92°, mais il est préférable de faire recristalliser le produit brut dans le tétrachlorure de carbone. 2,5 gr. sont dissous dans 20 cmc. de CCl_4 à l'ébullition ; on sépare un résidu résineux. Par refroidissement du liquide, 1,6 gr. de cristaux (feuillets) se déposent que l'on fait recristalliser encore deux fois. F. 92°.

Dosage (Carius) : trouvé....	54,5 %.
— calc.....	54,0 %.

Le composé semble exister sous deux formes ; l'une fond à 50° environ, l'autre à 92°. [Le dérivé chloré correspondant est également dimorphe (47)]. Paillettes légèrement brunes, très solubles dans les solvants organiques usuels et dans l'eau, peu dans le tétrachlorure de carbone à froid et dans l'éther de pétrole. Avec FeCl_3 coloration verte, devenant rouge avec du carbonate de sodium et rouge-violet avec le bicarbonate.

Iodo-4-O-dibenzylpyrocatéchol.

Ether dibenzylque du pyrocatéchol	63 gr.
Tétrachlorure de carbone	350 gr.
Anhydride acétique	20 gr.
Iode	70 gr.
Oxyde jaune de mercure.....	35 gr.

L'iode et l'oxyde de mercure, bien mélangés, sont ajoutés par petites portions à la solution chauffée à l'ébullition. La décoloration se fait assez rapidement au début ; la réaction demande cinq heures d'ébullition en tout, si l'on agite fréquemment. A la fin, la solution reste violette, grâce à un excès d'iode. Après refroidissement, on filtre et on lave le résidu plusieurs fois avec du tétrachlorure. Le filtrat est lavé avec de l'eau, puis avec de l'eau additionnée de quelques gouttes de solution concentrée de bisulfite de sodium, puis de nouveau avec de l'eau. Le tétrachlorure, après avoir été séché

sur du sulfate de sodium, est évaporé dans le vide et le résidu solide est recristallisé deux fois dans l'alcool méthylique. On obtient 72 gr. de produit pur, paillettes, F. 68°. Le composé cristallise en aiguilles dans l'éther de pétrole. Rendement en produit pur 72 %.

Dosage : trouvé.... 30,2 % d'iode.

— calc..... 30,5 %.

Iodo-4-pyrocatéchol.

Iododibenzylpyrocatéchol	10 gr.
Alcool chlorhydrique	100 cc.

On chauffe à l'ébullition pendant deux heures. Après refroidissement, on ajoute 300 cmc. d'eau additionnée de quelques gouttes de bisulfite de sodium pour enlever la petite quantité d'iode qui a été mise en liberté. Puis on traite deux fois par 50 cmc. d'éther de pétrole pour enlever le chlorure de benzyle. La solution aqueuse est extraite à l'éther jusqu'à ce que la réaction avec le trichlorure de fer soit négative (3 ou 4 fois). Dans la suite, on traite comme nous l'avons déjà indiqué plus haut ; On obtient 1,9 gr. d'iodo-4-pyrocatéchol pur, après trois recristallisations, soit un rendement de 31 %. Paillettes brunâtres, F. 92°. Le point de fusion du mélange avec l'iodo-4-pyrocatéchol préparé d'après la première méthode est le même.

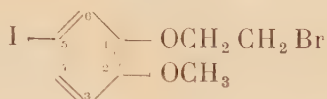
II. — Synthèse de phénoxyéthylamines iodées.

1^o REMARQUES GÉNÉRALES.

L'iodopyrocatéchol étant une substance fragile dont la synthèse est assez délicate, il ne constitue pas une matière première idéale. Pour préparer des phénoxyéthylamines iodées, dérivées du pyrocatéchol, il nous restait deux méthodes : 1^o partir d'un monoéther de l'iodopyrocatéchol facile à obtenir, tel que l'iodogaïacol ; 2^o fixer la chaîne β -bromée sur un mono-éther du pyrocatéchol et effectuer l'ioduration ensuite. Nous avons suivi les deux méthodes.

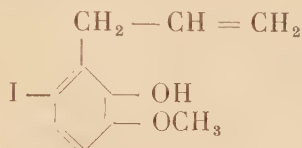
1^o Par action du bromure d'éthylène sur l'iodo-5-gaïacol,

préparé avec de bons rendements selon les indications données par Tassilly et Leroide [44], on obtient l'O- (β-brométhyl) iodo-5-gaïacol.

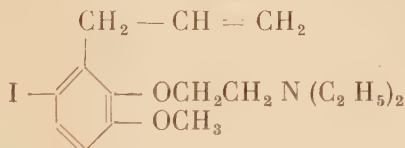


Le brome est facilement remplacé par les amines.

L'éther allylique de l'iodo-5-gaïacol, préparé avec un rendement de 85 % avec du bromure d'allyle dans l'alcool, en présence de potasse, subit la transposition de Claisen lorsqu'on le chauffe pendant une à deux heures à 190° environ, et donne l'iodo-5-allyl-6-gaïacol.



Ce composé a été condensé avec la β-chloroéthyl-diéthylamine, ClCH₂CH₂N (C₂H₅)₂, et nous avons obtenu l'éther β-diéthylaminoéthyl de l'iodo-5-orthoallylgaïacol



qui est un iodogravitol. Le gravitol a été trouvé par Hahl en 1923 [48]. Il a eu un succès remarquable en thérapeutique gynécologique par les effets toniques qu'il présente sur l'utérus.

2° Si les deux oxydrides du pyrocatechol sont étherifiés par des restes différents, l'ioduration donne deux isomères :



Dans le but d'étudier leur séparation, nous avons tout d'abord fait la réaction sur l'éther benzylique du gaïacol. Après avoir isolé, dans les produits de l'ioduration, un des isomères, bien cristallisé et ayant un point de fusion très net,

tous les essais de séparation de l'autre ont échoué. Les cristallisations fractionnées successives et la distillation ont toujours donné un mélange sans point de fusion net.

L'isomère isolé à l'état pur est le dérivé iodé en -5. Par coupure du reste benzylique, par l'alcool chlorhydrique, on obtient l'iodo-5-gaïacol; d'autre part, le point de fusion du mélange avec le composé préparé par benzylation de l'iodo-5-gaïacol ne présente pas de dépression.

Nous espérons démontrer la formation d'un isomère -4- en effectuant la coupure benzylique sur le mélange, mais le seul corps isolé à l'état cristallin fut de nouveau l'iodo-5-gaïacol, F. 88-89°. Le mélange restant est liquide. L'iodo-4-gaïacol fond à 43° [49].

J. Allen et R. Robinson [50] ont étudié la nitration de l'éther benzylique du gaïacol afin de déterminer le pouvoir orientant de la fonction benzyloxy par rapport au groupe méthoxy. Ils ont démontré que, la force d'orientation du méthoxy étant de 100, celle du reste benzyloxy est de 113. Ils ont déterminé le pourcentage des deux isomères formés par analyse thermique.

L'ioduration de l'0-(β -brométhyl)-gaïacol donne également un mélange d'isomères dont un seul a pu être isolé; c'est l'iodo-5, identique à celui qui se forme par action du bromure d'éthylène sur l'iodo-5-gaïacol.

Enfin, nous avons fait réagir l'iode sur l'0-benzyl-0-(β -brométhyl)-pyrocatechol, décrit dans le chapitre premier, et nous avons obtenu un composé iodé dont nous n'avons pas établi la constitution. Par condensation avec la diéthylamine et coupure du groupe benzyl, nous avons préparé une base phénolique iodée.

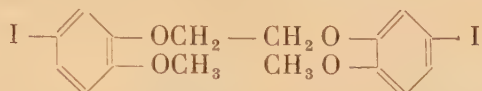
2° PARTIE PRATIQUE.

0-(β -brométhyl)-iodo-5-gaïacol.

Iodo-5-gaïacol	12,5 gr.
Bromure d'éthylène	15 gr.
Potasse	2,9 gr.
Alcool	50 cc.

On chauffe à l'ébullition pendant 4 heures. Après refroidissement (glacière), on essore et lave avec beaucoup d'eau

pour dissoudre le KBr. Le résidu est dissous dans 35 cmc. de dioxan à chaud. On ajoute le volume égal d'alcool et on abandonne à la glacière pendant quelques heures. Le corps qui se dépose est la molécule double :



On l'essore. Fines paillettes blanches. F. 190-192°. 2,7 gr.

Le filtrat est additionné d'eau. Le corps précipité est recristallisé dans l'alcool dilué d'un tiers d'eau. On obtient 7 gr. d'éther bromé. Aiguilles, F. 92-93°.

Le même corps a été obtenu par ioduration de l'O-(β-brométhyl)-gaïacol.

O-(β-diéthylaminoéthyl)-iodo-5-gaïacol.



1081 F.

Dérivé bromé	5 gr.
Diéthylamine	4 gr.

On chauffe, en tube scellé, pendant 12 heures, à 110-115°, et on traite ensuite selon la technique usuelle. A la base brute, non distillée, on ajoute 9 cmc. d'alcool chlorhydrique N. et on précipite le chlorhydrate par un excès d'éther anhydre. Il cristallise dans l'acétone en plaquettes rectangulaires. F. 148-149°.

Dosage : trouvé.....	9,6% d'HCl
— calc	9,5 %

Ether allylique de l'iodo-5-gaïacol.

Iodogaïacol	12,5 gr.
Bromure d'allyle	6,5 gr.
Potasse caust.	3,4 gr.
Alcool.....	125 cc.

Le mélange est chauffé à l'ébullition pendant 1 heure. On traite à la manière habituelle. Le résidu de la solution éthé-

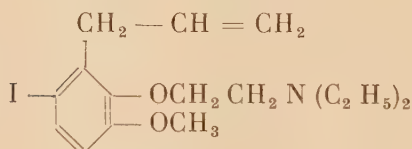
rée se prend en une masse cristalline. Il est encore un peu jaune et fond à 42-43°. Une recristallisation dans l'éther de pétrole, dans lequel il est très soluble à chaud, élève le point de fusion à 43,5-44°. Aiguilles blanches.

Iodo-5-allyl-6-gaïacol.

La transposition de Claisen sur l'éther allylique précédent s'effectue par chauffage à 190° pendant une heure et demie, dans un vide de 100 mm. et en maintenant un faible courant d'azote. Par distillation, on obtient une huile entièrement soluble dans la soude, incolore et inodore. Eb.₁ 141-144°. Rendement 87 %. Avec FeCl₃, coloration bleu-verte.

O-(β-diéthylaminoéthyl)-iodo-5 allyl-6-gaïacol.

(Iodogravitol).



1132 F.

Composé phénolique précédant	9,2 gr. (1 mol.)
Sodium	1,5 gr. (2 at.)
Alcool.....	50 cc.
ClCH ² CH ² N (C ² H ⁵) ₂ , en solution alcoolique	5,4 gr. (1 mol.)
HCl	

On opère d'après la méthode usuelle (voir les indications détaillées dans le chapitre premier, p. 25). La base n'a pas été distillée. Le résidu brut pèse 9,5 gr.

Le chlorhydrate, dissous dans peu d'alcool méthylique, cristallise en rosettes de très belles aiguilles lorsqu'on ajoute un excès d'éther anhydre. F. 177-177,5°.

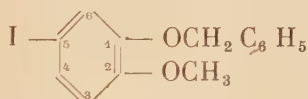
Dosage : trouvé.... 8,6 % d'HCl.
 — calc..... 8,6 %.

*
* *
*

Ioduration de l'éther benzylique du gaïacol.

O-benzylgaïacol	20 gr.
Tétrachlorure	100 gr.
Anh. acétique	5 gr.
Iode.....	30 gr. (théorie 23,8 gr.)
HgO jaune.....	15 gr.

On opère comme dans l'exemple de l'éther dibenzylique du pyrocatechol (p. 49). Après les lavages, la solution dans le tétrachlorure est concentrée à 80 cmc. et abandonnée à la glacière pendant quelques jours. Le corps qui s'est déposé (11.2 gr.) fond, après recristallisation dans l'alcool, puis dans la ligroïne, à 113,5-114,5°. Aiguilles blanches. C'est l'iodo-5-0-benzylgaïacol.



Les eaux-mères de la première cristallisation (tétrachlorure) sont évaporées à sec. Le résidu (17,5 gr.) fond à 50-80°. Il cristallise assez mal, et il est préférable de le purifier par distillation. Dans un vide de 0,3 mm., le mélange des composés iodés distille à 172-174°. Liquide jaunâtre, très dense, cristallisant au bout de quelques heures. Après deux recristallisations dans l'alcool méthylique, on observe sous le microscope de petites plaquettes hexagonales, souvent en rosettes; mais le point de fusion est encore très peu net (56-66°). De nombreux essais de cristallisation fractionnée ne nous ont pas permis d'isoler un corps fondant nettement.

SAPONIFICATION DU GROUPEMENT BENZYLIQUE :

Mélange F. 56-66°	2 gr.
Alcool chlorhydrique 5N.....	30 cc.

Ebullition pendant 1 heure. Nous avons concentré dans le vide, alcalinisé avec de la soude, extrait à l'éther, acidulé la liqueur aqueuse et épuisé à l'éther. Dans le résidu de la solu-

tion étherée il se forme, au bout de plusieurs mois, de très beaux cristaux (prismes) fondant à 87-88°. F. du mélange avec l'iodo-5-gaïacol : 87-89°. Le produit restant est liquide. Nous n'avons pas réussi à en isoler une substance cristalline.

Ioduration de l'O-(β -brométhyl)-gaïacol.

O-(β -brométhyl)-gaïacol*.)	23,1 gr.
Tétrachlorure de carbone	100 gr.
Anhydride acétique	5 gr.
Iode	32 gr.
HgO jaune	20 gr.

On opère à la manière habituelle. Après les lavages, la solution, séchée sur du sulfate de sodium, est concentrée à 60 cmc., sur le bain-marie. Par refroidissement, un corps se dépose, F. 88-90° (10 gr.), cristallisant dans 100 cmc. d'alcool en aiguilles. F. 92-93°. C'est l'isomère iodé en -5, identique à celui obtenu page 52 (en partant de l'iodo-5-gaïacol). (Point de fusion du mélange = 92-93°.)

Le filtrat de la première cristallisation (tétrachlorure) est concentré en présence de noir. On ajoute 50 cmc. d'alcool, on chauffe à l'ébullition et filtre. Après abandon à la glacière pendant une semaine, un second précipité s'est déposé. F. 55-70°, 13 gr. Plusieurs cristallisations fractionnées dans l'alcool méthylique et l'éther de pétrole ont toujours donné des mélanges sans point de fusion net.

Ioduration de l'O-benzyl-O-(β -brométhyl)-pyrocatechol.

Diéther bromé	20 gr.
CCl ⁴	80 gr.
Anh. acétique	5 gr.
Iode	22 gr.
HgO jaune	14 gr.

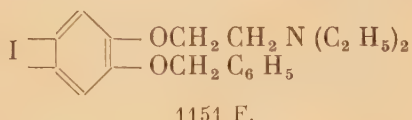
On traite selon la méthode usuelle. La solution dans le tétrachlorure est concentrée à 50 cmc. et abandonnée à la

(*) Préparé d'après Wohl et Berthold [51].

glacière pendant deux semaines. Le précipité est recristallisé dans l'alcool méthylique. On obtient 3,7 gr. d'aiguilles presque blanches, F. 75-76°.

Par cristallisation fractionnée, nous avons isolé encore plusieurs petites portions du même corps, F. 75-76° ; l'autre isomère n'a pas été séparé à l'état pur.

O-benzyl-O-(β-diéthylaminoéthyl)-iodo-(4 ou 5)-pyrocatechol.

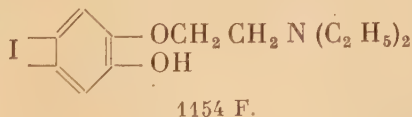


3,7 gr. du bromoéther correspondant (préparation précédente) sont chauffés avec 2,2 gr. de diéthylamine et traités à la manière habituelle.

Le chlorhydrate cristallise si l'on dissout l'amine brute, non distillée, dans 50 cmc. d'acétone + 50 cmc. d'éther *anhydres* et qu'on y ajoute un petit excès d'alcool chlorhydrique très concentré (environ 11 N). Pour le faire recristalliser, on le dissout dans 50 cmc. d'acétone anhydre et ajoute, peu à peu, un égal volume d'éther anhydre. Le chlorhydrate se dépose en longs prismes. F. 139-139°,5. Le rendement en chlorhydrate pur est de 76 %.

Dosage : trouvé.... 7,8 % d'HCl.
calc..... 7,9 %.

Oxy-2-iodo-(4 ou 5)-phénoxyéthyl-diéthylamine.



1151 F. (chlorhydrate)	0,6 gr.
Alcool absolu	2,5 cc.
Alcool chlorhydrique conc., env. 11 N.	7,5 cc.

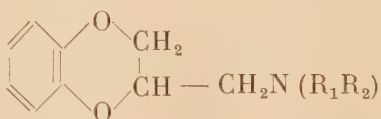
On chauffe à l'ébullition pendant une heure. Abandonné à la glacière, le chlorhydrate de la base phénolique iodée se prend

en une masse cristalline. On essore et lave avec un peu d'alcool absolu, puis avec de l'éther anhydre. On obtient 0,4 gr. de petites aiguilles blanches. F. 208-209° (décomp.).

Le chlorhydrate est facilement soluble dans l'eau ; la base n'est pas précipitée par un excès de soude.

III. — Aminométhylbenzodioxans.

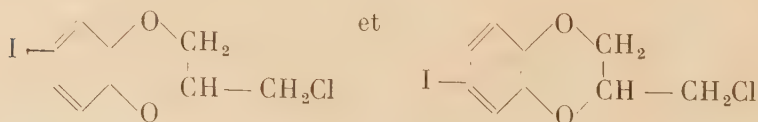
Les composés iodés de la série des aminométhylbenzodioxans devaient nous intéresser particulièrement, puisque cette série a beaucoup contribué à l'étude du système nerveux autonome [52, 53, 54].



C'est dans ce but que nous nous sommes tout d'abord proposés de préparer un iodopyrocatechol. Ce corps étant assez délicat à obtenir et altérable, il ne nous a pas semblé avantageux de le choisir comme matière première de la série, et nous avons tenté l'ioduration directe de composés déjà cyclisés.

La condensation du pyrocatechol avec la dichlorhydrine, en milieu alcalin, donne l' ω -oxyméthylbenzodioxan, dans lequel on remplace facilement l'oxhydryle par le chlore en appliquant la méthode de Darzens (3, p. 28-29).

L'oxyméthylbenzodioxan absorbe facilement l'iode, mais le produit de la réaction, un liquide sirupeux distillant à la température prévue, ne commence à cristalliser qu'après plusieurs mois d'abandon. Par contre, on obtient très aisément l' ω -chlorométhyl-x-iodo-benzodioxan avec un rendement de 60 % par ioduration dans le tétrachlorure de carbone en présence d'oxyde jaune de mercure et d'anhydride acétique. Deux isomères peuvent se former :



Nous ne les avons pas séparés ; nous avons fait agir les amines directement sur le mélange et séparé les bases à l'état de chlorhydrate.

Le chlore des chlorométhylbenzodioxans réagit avec les amines moins facilement que l'atome de brome dans tous les cas que nous avons rencontrés jusqu'ici. Toutefois l'iode, fixé sur le noyau aromatique, n'entre pas en réaction.

PARTIE PRATIQUE.

Chlorométhyl-3-iodo-(6 et 7)-benzodioxans.

Chlorométhylbenzodioxan	46 gr.
Tétrachlorure de carbone	250 gr.
Anhydride acétique	25 gr.
Iode	80 gr.
HgO jaune.....	40 gr.

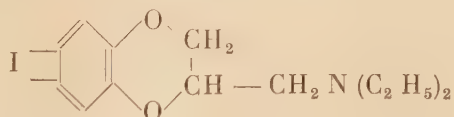
On opère à la manière habituelle (description : iodo-O-dibenzylpyrocatechol, p. 49).

Distillation : après une portion de tête (9 gr.), on obtient 47 gr. de composé iodé distillant à 156-157° sous 0,96 mm. Liquide faiblement coloré en jaune. Rendement 60 %.

Oxyméthyl-3-iodo-(6 ou 7)-benzodioxan.

Ioduration habituelle dans le tétrachlorure de carbone. Le produit de la réaction distille à 155° environ sous 0,3 mm. Liquide sirupeux se prenant partiellement en masse cristalline, après l'avoir abandonné pendant plusieurs mois. On le traite alors par un mélange à parties égales de benzène et d'éther de pétrole, on essore et on recristallise dans peu de benzène. Aiguilles plates, F. 111,5-112°.

Diéthylaminométhyl-3-iodo-(6 et 7)-benzodioxans.



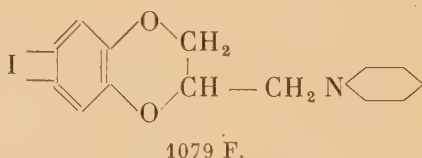
On chauffe le mélange des deux chlorométhyl iodobenzo-dioxans avec trois molécules de diéthylamine à 145-150° pendant douze heures. Le mélange des deux bases bout à 160-161° sous 0,5 mm.

Chlorhydrates. — A 6 gr. de base on ajoute 10 cmc d'alcool absolu, 15 cmc. d'acétone anhydre, 20 cmc. d'alcool chlorhydrique N. et 100 cmc. d'éther sec. Au bout de deux heures, on essore et on dissout le résidu dans 10 cmc. d'alcool absolu ; on ajoute 40 cmc. d'acétone et laisse cristalliser à la glacière. Un des deux isomères se sépare à l'état pur. F. 227-228° ; paillettes allongées.

Dosage : trouvé..... 9,5 % d'HCl.
— calc..... 9,5 %.

Aux eaux-mères initiales on ajoute encore 100 cmc. d'éther anhydre et abandonne pendant une nuit à la glacière. Le corps qui s'est déposé fond entre 150 et 158°. C'est un mélange des deux isomères, difficilement séparables. Par cristallisation fractionnée dans l'acétate d'éthyle et la méthylpropylcétone, nous avons isolé une petite quantité d'aiguilles, F. 166-168°.

Pipéridinométhyl-3-iodo-(6 et 7)-benzodioxans.



Chlorométhylbenzodioxan 10 gr.
Pipéridine 8 gr.

Après la réaction, on ajoute 150 cmc. d'acide chlorhydrique 2 N. On abandonne pendant deux heures à la glacière et on essore le corps qui s'est pris en une masse cristalline (« eaux-mères aqueuses », voir plus bas). Recristallisé dans 50 cmc. d'alcool, il fond à 254-256° (déc.). Une deuxième recristallisation dans 70 cmc. d'alcool élève le point de fusion à 256-257° (déc.). Des eaux-mères alcooliques, évaporées à sec, on isole

encore après trois recristallisations successives dans l'alcool amylique secondaire additionné d'acétone, dans l'alcool butylique, puis dans l'alcool méthylique, une petite quantité de belles plaquettes, F. 256° (déc.)

Les « eaux-mères aqueuses » sont alcalinisées et extraites à l'éther. Le résidu de la solution étherée, chauffé dans le vide pour chasser complètement l'excès de pipéridine, est dissous dans l'acétone, et le chlorhydrate est précipité par de l'éther chlorhydrique. Il fond à 228-231°. Recristallisé deux fois dans l'acétone additionnée d'alcool et une fois dans la méthylpropylcétone, il se présente sous forme de paillettes brillantes, fondant à 234-235° sans décomposition. Le mélange des deux isomères fond à 222-225°.

Dosage des deux chlorhydrates :

trouvé.....	9,2 % d'HCl
calc.....	9,25 %.

IV. — Étude pharmacologique.

Par ces propriétés physiologiques, l'O-(β -diéthyl-aminoéthyl)-5-iodogaiacol (1081 F.) nous a semblé le plus intéressant des dérivés iodés préparés, et nous nous étendrons plus longuement à ce sujet.

Le 1081 F. est une substance légèrement hypotensive augmentant les contractions et le tonus de l'intestin *in situ* et de l'utérus. Son effet le plus caractéristique est d'abolir l'action de l'excitation du splanchnique et de l'adrénaline sur l'intestin, les effets de l'excitation des nerfs hypogastriques et de l'adrénaline sur l'utérus non gravide de la chatte.

Nous avons enregistré selon la méthode de Cannon et Rosenbluet les inhibitions de l'utérus vierge de chatte. On sait que, dans ces conditions l'ergotamine et les dioxans ne paralysent aucunement l'inhibition par l'adrénaline et par l'excitation nerveuse. Le 1081 F. montre en premier lieu, dans ces conditions, une action tonique considérable, et lorsqu'on injecte de fortes doses, les effets des excitations inhibitrices sont totalement supprimés. Les doses nécessaires varient d'une manière assez notable d'un animal à l'autre. Généralement,

plusieurs doses successives de 5 mgr. sont nécessaires, et il peut arriver que l'animal meure de toxicité avant que l'on ait pu constater une suppression totale des effets hypotoniques. Le plus souvent pourtant, l'effet du 1081 F. sur l'action de l'adrénaline (0,0005 à 0,001 mgr. par kilo) et de l'excitation nerveuse est facilement enregistrable. Les effets produits par l'excitation nerveuse et l'adrénaline diminuent simultanément.

Le 1081 F. ne possède qu'un faible antagonisme vis-à-vis des effets hypertenseurs de l'adrénaline. Dans un cas, par exemple, 5 mgr. sont restés à peu près sans effet, mais 10 mgr. ont diminué de moitié l'hypertension produite par 0,001 mgr. kilo d'adrénaline chez un chien chloralosé. D'autres animaux ont été un peu plus sensibles.

Suivant l'hypothèse que Dale [23] avait imaginée pour interpréter les effets de l'ergotamine, le 1081 F. nous a paru, à la suite de ces premières expériences, exercer son action principalement sur les fibres musculaires inhibées par le système sympathique. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons étendu nos recherches à d'autres organes qui répondent également par une baisse de tonus à une injection d'adrénaline.

Le tonus de la vessie du lapin uréthanisé enregistré *in situ* diminue généralement d'une manière régulière après des doses d'adrénaline de 0,00025 à 0,001 mgr. / kilo. Alors que le 883 F. ne modifie pas les réactions de la vessie, le 1081 F., à la dose de 5 à 10 mgr. par kilo, les supprime.

La notion d'une spécificité du 1081 F. pour le sympathique inhibiteur ne peut pourtant pas être généralisée schématiquement, ce que montrent les expériences effectuées sur l'estomac du lapin. Ayant enregistré le volume de cet organe après laparotomie et constaté que l'adrénaline (0,001 à 0,002 mgr.-kilo) provoquait une baisse de tonus, nous avons recherché l'effet du 933 F. et du 1081 F. Chose curieuse, le 1081 F. ne modifie pas les réactions de l'estomac à l'adrénaline, alors que le 933 F., dans les mêmes conditions, les supprime.

Action des autres dérivés iodés :

Tous les autres dérivés iodés, en général, exercent une action tonique sur l'utérus, particulièrement marquée pour le 1132 F. (iodogravitol). Légèrement hypotenseurs, ils ne diminuent



Chatte ♀, 2 kg. Anesthésie au chloralose (*per os*). Contractions de l'utérus vierge. Action inhibitrice de l'adrénaline injectée dans la veine crurale. Suppression de l'effet des faibles doses d'adrénaline par le 1081 F. Doses en mgr. par kgr.

pas ou très faiblement l'hypertension adrénalinique, mais suppriment par contre, comme le 1083 F. (chapitre premier), l'hypotension provoquée chez l'animal ayant reçu du 933 F.

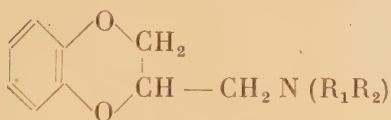
L'introduction de l'iode dans le noyau des aminométhylbenzodioxans abolit donc presque totalement leurs propriétés sympathicolytiques.

CHAPITRE TROISIÈME

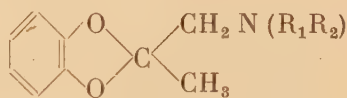
Synthèse de l'(amino-diméthyl-méthylène)- dioxy-1-2-benzène. (*)

1^o REMARQUES GÉNÉRALES.

Etant donné l'intérêt physiologique des aminométhyl-benzodioxans (formule 1), nous avons entrepris la préparation d'une série de leurs isomères, les (amino-[diméthyl-méthylène])-dioxy-1-2-benzènes (formule II).



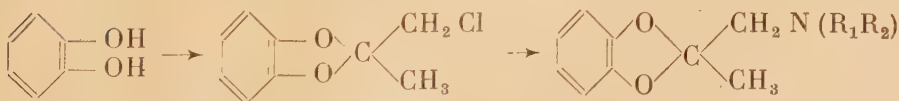
I



II

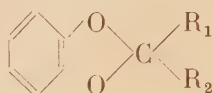
Comme l'indique cette nomenclature, on peut considérer ces corps comme étant des dérivés de l'éther méthylénique du pyrocatechol, et nous espérons qu'ils jouiraient, ainsi que presque toutes les bases à fonction éther-oxyde, de propriétés physiologiques intéressantes. D'autre part, leur synthèse permet de les classer dans une autre série de corps. On les obtient par condensation d'aminocétones avec le pyrocatechol, et l'on pourrait donc, avec autant de droit, les nommer des acétals phényléniques.

Voici les opérations effectuées :



(*) Une partie de ce travail a fait l'objet d'une note [55].

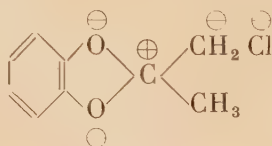
Böeseken et Slooff (56) ont publié dans deux mémoires, il y a quelques années, la préparation d'éthers méthyléniques disubstitués du pyrocatéchol



par condensation d'une cétone avec l'o-diphénol en présence d'anhydride phosphorique ; le rendement, dans le cas de l'acétone, est de 60 %. Pour la condensation avec la monochloracétone nous avons suivi les indications de ces deux auteurs en appliquant une petite modification. Avec la chloracétone le rendement ne dépasse pas 40-45 %.

Le chlore du dérivé chloracétonique du pyrocatéchol est très peu mobile ; il ne peut être remplacé par l'iode, même avec une solution acétonique d'iodure de potassium, et ne réagit avec les amines qu'à une température très élevée. La stabilité atteint presque celle d'un halogène aromatique (après 43 heures de chauffage à 180° avec la diméthylamine, on obtient la base avec un rendement de 13 %), ce qui nous a tout d'abord amenés à envisager une transposition curieuse du chlore sur le noyau benzénique. Le fait que la base peut être titrée au tournesol prouve cependant son caractère aliphatique.

La théorie électronique semble donner une explication plausible de cette faible réactivité de l'halogène. On peut l'attribuer au caractère électro-négatif des deux atomes d'oxygène, d'où il résulte une charge négative du groupe $\text{—CH}^2\text{—}$ auquel le chlore, lui-même négatif, est attaché :



D'après la théorie de Prévost et Kirmann [57], l'ionisation $\text{>C—CH}_2^+ + \text{Cl}^-$, par départ de chlore, se fera donc difficilement.

R. Paul [58] a trouvé la même stabilité de l'halogène dans le cas de l' ω -bromométhyltétrahydrofuran. Pour notre corps, les effets des deux atomes d'oxygène doivent s'additionner, et la

stabilité du chlore sera donc encore beaucoup plus grande.

Se basant sur l'hypothèse que les chlorurations se font par action d'une chlore positif :



on pourrait essayer la chloruration directe du dérivé acétonique du pyrocatechol (*).

Comme l'ont déjà remarqué Böeseken et Slooff (*loc. cit.*), le cycle de ces cétoacétals phényléniques contenant deux atomes d'oxygène n'est pas très stable vis-à-vis des acides. En traitant notre dérivé chloracétonique par de l'acide bromhydrique en solution dans l'acide acétique, nous avons facilement obtenu du pyrocatechol. Ce fait est donc une autre preuve que le chlore ne se trouve pas sur le noyau benzénique, à moins qu'il ne soit coupé aussi facilement que l'iode dans ces conditions (chapitre deuxième).

A titre comparatif, nous avons préparé le dérivé acétonique du chloro-4-pyrocatechol, (diméthyl-méthylène)-dioxy-1.2-chloro-1-benzène, déjà obtenu par Böeseken et Slooff par condensation du chloropyrocatechol avec l'acétone. Nous avons essayé la synthèse en appliquant la méthode de Sandmeyer au dérivé aminé correspondant, mais la concentration de l'acide chlorhydrique nécessaire pour la réaction est trop forte ; il y a ouverture du cycle et on isole le chloro-4-pyrocatechol. La nitration du dérivé acétonique du pyrocatechol et la réduction du groupe nitro ont déjà été décrites par les auteurs hollandais. Nous donnerons dans la partie pratique une autre méthode de réduction, avec laquelle on obtient de meilleurs rendements.

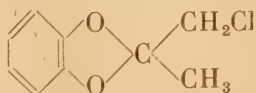
L'acétal chloro-4-phénylénique bout à peu près à la même température que le dérivé chloracétonique du pyrocatechol, mais leur odeur est tout à fait différente. Pour caractériser chacun des deux corps, nous avons préparé les dérivés nitrés.

(*) Whitmore et Fleming [59] ont obtenu le chlorure de néopentyle par chloruration directe du néopentane, le groupement néopentyle étant fortement électronégatif. Le chlore, une fois introduit, est également très stable.

2^o PARTIE PRATIQUE.

(*ω*-chloro-diméthyl-méthylène)-dioxy-1.2-benzène.

(Acétal phénylénique de la chloracétone).



On ajoute, par petites portions, 22 gr. d'anhydride phosphorique à une solution de 11 gr. de pyrocatechol dans 25 gr. de chloracétone de point d'ébullition 119-120°. On observe un échauffement au début ; après avoir introduit environ la moitié de l'anhydride phosphorique, on chauffe légèrement au bain-marie. La durée de toute l'opération est de deux heures à peu près. On abandonne pendant quelques heures, puis on décante le liquide. L'excès de chloracétone est distillé sous pression réduite (env. 200 mm., Eb. 70-80°) et le résidu est extrait à l'éther. La solution étherée est lavée trois fois avec de la soude diluée, puis avec de l'eau. On sèche sur du carbonate de potassium, on ajoute un peu de charbon végétal et on filtre. Le résidu de la solution étherée distille à 104-105° sous 13 mm. On obtient 6 gr. à 7,5 gr. d'acétal phénylique de la chloracétone = 40-45 % de la quantité théorique. Liquide incolore, devenant jaune puis brun avec le temps. Odeur typique de géranium.

Constantes physiques : $d_4^{20} = 1,2285$

$n_D^{20} = 1,5265$

R. M. trouvé..... 46,13

— calc..... 46,12

Dosage du Cl : trouvé..... 19,4 %

— calc..... 19,23 %

Ouverture du cycle par l'acide bromhydrique.

Dérivé chloré précédant 3 gr.

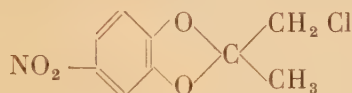
Acide acétique 15 gr.

HBr d = 1,49..... 7,5 gr.

On chauffe à reflux pendant une demi-heure ; la liqueur se colore très rapidement en violet foncé. Après refroidisse-

ment, on ajoute cinq fois le volume d'eau et neutralise avec du carbonate de sodium. Avec le CO_2 il se dégage un corps piquant les yeux qui est sans doute la chloracétone. On chauffe à l'ébullition en présence de noir végétal, on filtre et l'on extrait trois fois à l'éther. Le résidu de la solution étherée, séchée sur du carbonate de potassium (qui retient aussi beaucoup de corps colorés), cristallise peu à peu. Recristallisé une fois dans le tétrachlorure de carbone et une fois dans le benzène additionné d'éther de pétrole, il se présente sous forme de paillettes, F. 101-103°. F. du mélange avec le pyrocatéchol 101-104°.

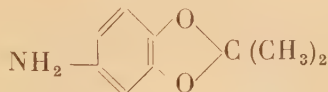
(*ω*-Chloro-diméthyl-méthylène)-dioxy-1.2-nitro-4-benzène.



Dérivé chloré	1,85 gr.
Acide acét. crist.	10 cc.
HNO_3 d = 1,2	2 cc. (théorie 1,66)

Le mélange est chauffé légèrement pendant un quart d'heure. Par refroidissement, une partie du nitré cristallise. On ajoute 50 cmc. d'eau glacée et essore. Recristallisé une fois dans l'alcool aqueux et une fois dans la ligroïne, le dérivé nitré fond à 80-81°. Petites aiguilles jaunes.

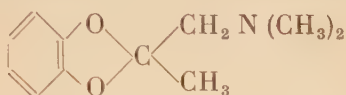
(Diméthyl-méthylène)-dioxy-1.2-amino-4-benzène.



3 gr. de dérivé nitré correspondant (sa préparation, voir Böeseken et Slooff [55]) sont dissous dans 50 cmc. d'éther et la solution est introduite dans un ballon contenant 1,5 gr. d'aluminium amalgamé, préparé d'après V. Cerchez [60]. La réaction part violemment. Lorsqu'elle se calme, on ajoute goutte à goutte 5 cmc. d'eau, puis on chauffe à reflux pendant trois heures. On filtre et lave avec beaucoup d'éther. Le résidu de la solution étherée donne 1,9 gr. d'amine par dis-

(Diméthylaminométhyl-méthyl-méthylène)-dioxy-1.2-benzène.

(Acétal phénylique de la N-diméthylaminoacétone).



1080 F.

9,3 gr. de dérivé chloracétonique du pyrocatechol sont chauffés à 180° pendant 43 heures avec trois molécules de diméthylamine en solution benzénique. Après refroidissement, on traite à la manière habituelle. Par distillation on obtient 1,3 gr. de base, Eb.₂₂ 115-117°, soit 13 % du rendement théorique.

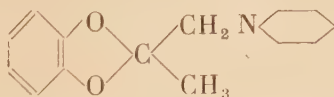
De la solution benzénique on récupère 6,5 gr. de produit chloré initial, Eb.₂₁ 115-116°.

Dosage : 0,228 gr. neutralisent.....	1,12 cmc. d'HCl N.
— théorie	1,18 —

Chlorhydrate : fines plaquettes, F. 217-218°.

(Pipéridinométhyl-méthyl-méthylène)-dioxy-1.2-benzène.

(Acétal phénylénique de la pipéridinoacétone).



1058 F.

La condensation se fait un peu plus facilement. Après trente heures de chauffage à 170-175°, on obtient la base avec un rendement atteignant presque 30 %. Eb.₁₇ 150-151°.

Le chlorhydrate cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone anhydre ou dans le dioxan. F. 224-225° (décomp.).

Dosage : trouvé.....	13,75 % d'HCl.
— calc.....	13,6 %.

L'étude pharmacologique a eu comme résultat que, contrairement aux aminométhylbenzodioxans, qui ont une forte

action sur le sympathique, ces nouveaux corps sont absolument inactifs à ce point de vue. Ils ne jouissent d'aucune des propriétés bien connues des bases à fonction éther-oxyde et il semble donc plus indiqué de les classer dans la série des acétals.

CONCLUSIONS

1^o PARTIE CHIMIQUE.

A l'exception de la saponification de la fonction benzyloxy, les méthodes nous ayant permis de préparer les trois séries de bases sont des méthodes courantes dans la synthèse organique. Nous avons montré que la protection de l'oxyhydre phénolique par le groupement benzyl peut être très utile. Ainsi, presque toutes les oxyphénoxyéthylamines (chapitre premier) ont été préparées d'après cette méthode ; d'autre part, nous avons obtenu l'iodo-4-pyrocatechol par coupure de son éther dibenzylique, tandis que tous les essais d'une préparation analogue ont été sans succès dans le cas du vétratol.

Les éthers benzyliques aromatiques sont coupés par chauffage avec de l'alcool chlorhydrique 5 à 8 N. ou de l'acide chlorhydrique conc. dilué de son volume d'eau (= environ 5 N). Si les conditions de solubilité favorisent la séparation du phénol résultant, les rendements sont à peu près quantitatifs (exemple des o-oxyphénoxyéthylamines).

Pour la préparation de corps iodés (chapitre deuxième), nous avons employé la méthode de ioduration de Tassilly et Leroide (44), opérant en solution dans le tétrachlorure de carbone, en présence d'oxyde de mercure et d'anhydride acétique. Les rendements sont bien meilleurs qu'en solution alcoolique sans agent déshydratant.

Les corps décrits dans le chapitre troisième, isomères des aminométhylbenzodioxans, doivent être considérés comme étant des acétals phényléniques ou des « dérivés acétoniques » du pyrocatechol, conformément à leur méthode de préparation. On les obtient, comme les dérivés acétoniques des glycols et des sucres, par condensation avec l'acétone. Or, l'étude physiologique a montré qu'ils ne pos-

sèdent aucunement l'action sympathicolytique, caractéristique de toutes les bases à fonction éther-oxyde phénolique et particulièrement des aminométhylbenzodioxans.

2^o PARTIE PHARMACOLOGIQUE.

Alors que les modifications portant sur le noyau des benzodioxans (ioduration, synthèse d'une série d'isomères) ne nous ont pas conduits à des corps intéressants du point de vue physiologique, les oxy-phénoxyéthylamines et une phénoxy-éthylamine iodée présentent un certain intérêt pharmacodynamique.

Nous avons pu constater que les oxyphénoxyéthylamines constituent, en quelque sorte, un groupe intermédiaire entre les sympathicomimétiques et les sympathicolytiques. Par des modifications qui, dans d'autres séries de corps, sont souvent insignifiantes, il est possible de passer des sympathicomimétiques vrais (1180 F.) aux substances hordéiniques (1097 F.), à des substances à la fois hordéiniques et adrénolytiques, puis à des produits qui ne sont plus que sympathicolytiques. (1086 F.).

L'intérêt pharmacologique du 1081 F. (O-(β -diéthylamino-éthyl)-iodo-5-gaïacol) réside dans le fait que, contrairement aux autres sympathicolytiques, il supprime les effets sympathiques et sympathicomimétiques sur l'utérus. Les recherches effectuées dans cette série indiquent d'autre part qu'il n'existe pas de distinction absolue entre deux groupes de sympathicolytiques dont les uns exerceraient principalement leur action sur les fibres motrices, les autres principalement sur les fibres inhibitrices par le système nerveux sympathique. Indépendamment de l'analogie qui existe entre les réactions pharmacologiques des différents organes innervés par le sympathique, il existe pour chacun d'eux, et parfois suivant l'espèce animale considérée, une réactivité particulière qui le rend plus ou moins sensible à l'action des différentes substances, sans qu'il soit possible d'établir, à ce point de vue, de règle générale.

BIBLIOGRAPHIE

1. E. Fournéau, P. Maderni, M^{me} Y. de Lestrangé, J. Pharm. Chim., 1933 (8), **18**, 185.
2. D. Bovet et P. Maderni, C. R. Soc. Biol., 1933, **114**, 981.
3. P. Maderni, Contribution à l'étude des sympathicolytiques de synthèse. Thèse de doctorat de l'Université de Paris (Maretheux), 1934.
4. R. R. Renshaw et C. Y. Hopkins, Am. Soc., **55**, 1524 (1933).
5. Vorländer, A. **280**, 203 (1894).
6. Schiff et Pellizzari, A. **221**, 370, 376, 378 (1883).
7. E. Klarman et L. W. Gates, Am. Soc., **53**, 3397 (1931) ; Am. Soc., **54**, 298, 1204 (1932).
8. C. F. Boehringer u. Söhne, D. R. P., 65 937. Friedl., **3**, 897 (1892).
9. Chem. Fabr. auf Aktien D. R. P., 82 816 et 85 196. Frdl., **4**, 1282-84.
10. Sintenis, A. **161**, 337 (1872).
11. R. L. Douglas et J. M. Gulland, Soc. **1931**, 2898, 2901.
12. Baker et collaborateurs, Soc. **1932**, 2879.
13. Harbhajan S. Mahal, etc. Soc., **1934**, 1770.
14. Merck, D. R. P., 407 487. C. 1925, 1, 1808.
15. I. G., Schw. Pat., 144 232. C. 1931, II, 87.
16. I. G., D. R. P., 600 771, E. P., 408 359, A. P. 1, 957 092. C. 1934, II, 2418.
17. I. G., D. R. P., 423 037. C. 1926, I, 1716.
18. W. C. Wilson et R. Adams, Am. Soc., **45**, 536 (1923).
19. J. Druey, Bull. (5), **2**, 1737 (1935).
20. Baker et collaborateurs, Soc., **1932**, 2879.
21. Vorländer, A., **280**, 205, 206 (1894).
22. Moureu, C. R., **126**, 1426, 1428 (1898).
23. H. H. Dale, J. of Physiology, **34**, 163 (1906).
24. S. Anan, Jap. J. med. Sc. Trans. IV, Pharmacol., **4**, 70 (1930).
25. J. Lévy et E. Ditz, Arch. intern. de Pharmacodyn. et Thérap., **47**, 138 (1934).
26. Tiffeneau, I^{er} Congrès français de Thérapeutique. Paris, 1933.
27. D. Bovet, A. Simon et J. Druey, C. R. Soc. Biol., **120**, 690 (1935).
28. I. G., Ind. Pat., 19 826. C. 1934, II, 1650.
29. Cousin, Ann. Chim. Phys. (7), **13**, 497 (1898).
30. Jackson et Boswell, Am. Chem. J., **35**, 522 (1906).
31. Tassilly et Leroide, Bull. (4) **1**, 933 (1907).
32. Nietzsche et Moll, B. **26**, 2183 (1893).
33. Kehrmann et Prunier, Helv. **7**, 984 (1924).

34. Balaban, Soc. **1929**, 1092.
 35. Van Erp, B. **64**, 2814 (1931).
 36. Weselsky et Benedikt, M. **3**, 386 (1882).
 37. Vermeulen, Rec. **25**, 23 (1906).
 38. Meulenhoff, Rec. **44**, 157 (1925).
 39. Dakin, Am. Chem. J., **42**, 477 (1909).
 40. Böeseken et Mijs, Rec. **44**, 758 (1925).
 41. J. D. Riedel A. G., D. R. P., 264 012. Friedl., **11**, 192.
 42. Van Erp, B. **64**, 2815 (1931).
 43. Einhorn et Lindenberg, A. **300**, 141 (1898).
 44. Tassilly et Leroide Bull. (4), **1**, 929 (1907).
 45. Jones et Robinson, Soc. **111**, 903 (1917).
 46. E. Fourneau et J. Druey, C. R., **199**, 870 (1934).
 47. Willstätter et Müller, B. **44**, 2183 (1911).
 48. H. Hahl (I. G.), D. R. P., 433 182 ; Frdl. **15**, 1500. C. 1926, II, 2223.
 49. Mameli et Pinna, C. 1907, II, 2045.
 50. J. Allen et R. Robinson, Soc. **1926**, 376.
 51. Wohl et Berthold, B. **43**, 2180 (1910).
 52. Justin-Besançon, D. Bovet, D. Kohler, Schiff-Wertheimer, C. R. Soc. Biol., **114**, 1082 (1933).
 53. Z. N. Bacq et H. Frédéricq, C. R. Soc. Biol., **117**, 806 (1934).
 54. E. Zunz et F. Jourdan, Ann. Physiol., **10**, 880 (1934).
 55. J. Druey, Bull. (5), **2**, 2261 (1935).
 56. Böeseken et Slooff, Akad. Wetensch., Amsterdam, Proceedings, **32**, 170, 1250 (1932). C. 1932, I, 3171 ; 1933, I, 2091.
 57. Prévost et Kirrmann, Bull. (4), **49**, 194, 1909 (1931).
 58. R. Paul, Bull. (5), **2**, 747 (1935).
 59. Whitmore et Fleming, Am. Soc., **55**, 4161 (1933).
 60. V. Cerchez, Bull. (4), **47**, 1282 (1930).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Synthèse et étude pharmacologique d'oxyphénoxyéthylamines</i>	11
1 ^o Généralités	11
2 ^o Partie pratique	17
3 ^o Etude pharmacologique	35
CHAPITRE DEUXIÈME. — <i>Synthèse de dérivés iodés du pyrocatéchol. Propriétés physiologiques de quelques bases sympatholytiques iodées</i>	45
I. Préparation de l'iodo-4-pyrocatéchol	45
II. Synthèse de phénoxyéthylamines iodées	50
III. Aminométhylodibenzodioxans	58
IV. Etude pharmacologique	61
CHAPITRE TROISIÈME. — <i>Synthèse de l'(amino-diméthyl-méthylène)-dioxy-1.2.-benzène</i>	65
Remarques générales	65
Partie pratique	68
CONCLUSIONS	73
TABLE BIBLIOGRAPHIQUE	75

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Les isotopes : leur mise en évidence
et la mesure de leurs masses.

Vu et approuvé :

Paris, le 18 mars 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

